



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ
ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ

**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΥ
ΠΡΟΦΙΛ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ (DIABETES MELLITUS)**

Χριστοδουλοπούλου Ελένη

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Επιβλέποντες

Κος Μπάγκος Παντελής

Κα Μπράλιου Γεωργία

Λαμία, 2014

Τριμελής επιτροπή:

Κα Αδάμ Μαρία

Κος Μπάγκος Παντελής

Κα Μπράλιου Γεωργία

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους καθηγητές μου, τη κα Γεωργία Μπράλιου και τον κ. Παντελή Μπάγκο, διότι χωρίς τη πολύτιμη βοήθεια τους θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τις υποψήφιες διδάκτορες Νίκη Δήμου και Παναγιώτα Κοντού γιατί η απλόχερη βοήθεια και συμβολή τους στην υλοποίηση της παρούσας πτυχιακής εργασίας ήταν πολύ σημαντική και συνάμα καθοριστική.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
1.1. ΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ.....	16
1.1.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	16
1.1.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ.....	16
1.2. Η ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ	17
1.2.1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	17
1.3. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	18
1.3.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	18
1.3.2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	22
1.3.3. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	22
1.3.4. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	24
1.3.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	24
1.4. ΤΥΠΟΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	24
1.4.1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ Ι.....	24
1.4.2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ ΙΙ.....	26
1.5. ΑΙΤΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ ΙΙ	27
1.5.1. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	27
1.5.2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ.....	27
1.6. ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ ΙΙ	
28	
1.6.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΝΔΕΣΗΣ (FAMILY-BASED LINKAGE ANALYSIS).....	28
1.6.2. Η ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΨΗΦΙΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΣΕ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ (THE CANDIDATE GENE APPROACH IN CASE-CONTROL STUDIES)	28

1.6.3.	ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ (genome-wide association analysis)....	29
1.7.	ΝΕΑΝΙΚΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΩΡΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG)	29
1.8.	ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ	30
1.9.	GENETICS HOME REFERENCE	31
1.10.	GENE ONTOLOGY CONSORTIUM.....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.	ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	34
2.1.	ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ (DATA COLLECTION)	35
2.1.1.	ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΣ	35
2.1.2.	ΠΡΩΤΟ ΣΤΑΔΙΟ	35
2.1.3.	ΔΕΥΤΕΡΟ ΣΤΑΔΙΟ	35
2.2.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΠΑΚΕΤΟ STATA	41
2.2.1.	ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΥ ΠΑΚΕΤΟΥ STATA.....	41
2.3.	ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ (FREQUENCY TABLE)	41
2.4.	ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΑΦΕΙΑΣ (CONTIGENCY TABLE)	42
2.5.	ΚΩΔΙΚΑΣ STATA.....	43
2.6.	ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΜΠΕΡΙΕΛΗΦΘΗΚΑΝ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗ	44
2.6.1.	ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ	44
2.6.2.	ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ	44
2.6.3.	ΣΤΑΔΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ	44
2.6.4.	ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ	46
2.7.	ΕΥΡΥΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ (GWAS)	47
2.7.1.	ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	47
2.7.2.	ΜΕΘΟΔΟΙ	47
2.8.	ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ (HUMAN GENOME EPIDEMIOLOGY NETWORK VENICE)	48
2.8.1.	ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ.....	48

2.9.	ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΛΟΓΟΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ-ODDS RATIO	49
2.10.	ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ (RELATIVE RISK)	50
2.11.	ΒΙΟCOMPENDIUM	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	52
3.1.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ (Search results).....	53
3.2.	ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ.....	54
3.2.1.	ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ Ι	54
3.2.1.1.	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	54
3.2.1.2.	ΦΥΛΕΣ	54
3.2.1.3.	ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ	55
3.2.1.4.	ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	57
3.2.1.5.	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	58
3.2.1.6.	ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ	60
3.2.1.7.	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ.....	61
3.2.1.8.	ΓΟΝΙΔΙΑ.....	61
3.2.1.9.	ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ.....	64
3.2.1.10.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ADA.....	69
3.2.1.11.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΟCOMPENDIUM.....	70
3.2.1.12.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ GENE ONTOLOGY CONSORTIUM.....	70
3.2.2.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ ΙΙ	71
3.2.2.1.	ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	71
3.2.2.2.	ΦΥΛΕΣ	73
3.2.2.3.	ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ	74
3.2.2.4.	ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	76
3.2.2.5.	ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ	76

3.2.2.6.	ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	77
3.2.2.7.	ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ	79
3.2.2.8.	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ.....	79
3.2.2.9.	ΓΟΝΙΔΙΑ.....	80
3.2.2.10.	ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ.....	89
3.2.2.11.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΒΙΟCOMPENDIUM	92
3.2.2.12.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ GENE ONTOLOGY CONSORTIUM.....	93
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ -ΣΥΖΗΤΗΣΗ	94
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	99
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	101

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα νόσημα διαταραχής του μεταβολισμού και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη υπεργλυκαιμίας (αυξημένο σάκχαρο αίματος), η οποία οφείλεται σε απόλυτη έλλειψη της ινσουλίνης ή σε ανεπάρκεια βιολογικής δραστηριότητας αυτής ή και στα δύο. Πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση με σκοπό την κατασκευή γονιδιακού προφίλ για την γενετική προδιάθεση εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ:

Διεξήχθη συλλογή, καταγραφή και ανάλυση δεδομένων και εξαγωγή συμπερασμάτων για τους γενετικούς παράγοντες που συνδέονται με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη. Με τη βοήθεια εργαλείων, όπως το STATA, το Biocompendium και το Gene Ontology Consortium επιχειρήθηκε η διερεύνηση των γονιδίων και των γονιδιακών πολυμορφισμών με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τους δύο κύριους τύπους του σακχαρώδη διαβήτη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Επισκοπήθηκαν 88 άρθρα με επιμέρους 203 μελέτες και 4.225.501 συμμετέχοντες για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και 8 άρθρα με επιμέρους 31 μελέτες και 124.065 συμμετέχοντες για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Τα ευρήματά μας ήταν 73 γονίδια και 120 γονιδιακοί πολυμορφισμοί με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και αντίστοιχα 6 γονίδια και 6 γονιδιακοί πολυμορφισμοί με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:

Η ορθότητα και η εγκυρότητα της μελέτης μας ενισχύθηκε από το γεγονός ότι κάποια από τα γονίδια, τα οποία συγκαταλέγονται στα ευρήματά μας, αναγνωρίζονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως υπεύθυνα για την γενετική προδιάθεση εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης η συμβολή της μελέτης μας στην βελτίωση της ακρίβειας και ευαισθησίας της διαγνωστικής

διαδικασίας και γενικά της γενετικής πρόβλεψης είναι σημαντική, καθώς οι διαγνωστικές εταιρείες εξετάζουν ελάχιστα γονίδια ως υπεύθυνα για γενετική προδιάθεση εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη. Επιπροσθέτως, σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης μας παρατηρήθηκε πιθανή γενετική συσχέτιση μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και διάφορων τύπων καρκίνου και συνεπώς ευελπιστούμε στο μέλλον να διερευνηθεί περισσότερο αυτή ή πιθανή γενετική συσχέτιση. Τέλος, ελπίζουμε ότι η γνώση της γενετικής προδιάθεσης εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη να βοηθήσει τον άνθρωπο να καθορίσει και να βελτιώσει τον τρόπο ζωής του.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Diabetes is a metabolic disorder disease characterized by the presence of hyperglycemia (increased blood sugar), which is due to a total lack of insulin or a deficiency of this biological activity or both. A systematic review was performed with the aim to construct the genomic profile for the genetic predisposition of diabetes.

MATERIALS AND METHODS:

The methods and materials used included the collection, recording, and processing of data in order to draw conclusions about the genetic factors associated with increased risk of diabetes. An examination of the genes and gene polymorphisms with significant genetic correlation with the two main types of diabetes has been attempted with the help of tools such as STATA, Biocompendium and Gene Ontology Consortium.

RESULTS:

The Survey conducted comprised of 88 articles with 203 individual studies and 4,225,501 participants for diabetes mellitus type II and 8 individual articles with 31 studies and 124,065 participants for type I diabetes mellitus. Our findings show 73 genes and 120 genomic polymorphisms with a statistically significant genetic correlation with diabetes mellitus type II and 6 genes and 6 genomic polymorphisms with type I diabetes mellitus respectively.

CONCLUSIONS:

The accuracy and validity of our study was strengthened by the fact that among our findings there are genes recognized by the World Health Organization as responsible for the genetic predisposition of diabetes. Our study improves the accuracy and sensitivity of the diagnostic process and genetic prediction in general because diagnostic companies (laboratories) consider only a few genes as responsible for the genetic predisposition for the onset of diabetes. In addition, according to the findings of our study, we have observed a possible genetic association between

diabetes mellitus type II and various types of cancer and therefore we hope to investigate this possible genetic association in depth, in the future. Finally, we hope that the knowledge of the genetic predisposition of diabetes shall help people to review and improve their lifestyle.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών, η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία. Οι δύο πιο κοινές μορφές του σακχαρώδη διαβήτη είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II. Υπάρχουν όμως και άλλες σπάνιες μορφές του σακχαρώδη διαβήτη, όπως ο Νεανικός Διαβήτης Ώριμης Έναρξης (MODY) και ο διαβήτης λόγω μεταλλάξεων στο μιτοχονδριακό DNA. Όλες οι μορφές του σακχαρώδη διαβήτη έχουν σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία και παρόλο που ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να μειώσει αυτές τις επιπτώσεις, ο σακχαρώδης διαβήτης παραμένει μια σοβαρή αιτία κοινωνικών, ψυχολογικών και οικονομικών προβλημάτων παγκοσμίως.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO-World Health Organization), ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I αντιπροσωπεύει το 10% των νοσούντων από σακχαρώδη διαβήτη. Παρόλο που ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I αντιστοιχεί σε ποσοστό μικρότερο του 1% στους περισσότερους πληθυσμούς, η γεωγραφική διακύμανση στη συχνότητα εμφάνισης του είναι τεράστια και κυμαίνεται από < 1/100.000 στην Κίνα ετησίως σε περίπου 40/100.000 ετησίως στην Φινλανδία. Έχει εκτιμηθεί ότι περίπου 20 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως, κυρίως παιδιά και νεαροί ενήλικες, πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Επίσης η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I αυξάνεται παγκοσμίως κατά 3% ετησίως. Το 2000 είχε εκτιμηθεί ότι 171 εκατομμύρια άνθρωποι (το 2.8% του παγκόσμιου πληθυσμού) έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και προβλέπεται ότι το 2030 οι νοσούντες θα αυξηθούν στα 366 εκατομμύρια, δηλαδή περίπου το 4.4% του παγκόσμιου πληθυσμού. Σύμφωνα με τον Wild et al.(2004), οι χώρες που έχουν τον μεγαλύτερο αριθμό πασχόντων από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, είναι η Ινδία (31.7 εκατομμύρια το 2000 και προβλέπεται 79.4 εκατομμύρια το 2030), η Κίνα (20.8 εκατομμύρια το 2000 και προβλέπεται 42.3 εκατομμύρια το 2030) και οι Ηνωμένες Πολιτείες (17.7 εκατομμύρια το 2000 και προβλέπεται 30.3 εκατομμύρια το 2030). Συγκεκριμένα στις Ηνωμένες πολιτείες αποτελεί την έβδομη αιτία θανάτου και το 2012 το εκτιμώμενο οικονομικό κόστος για τον σακχαρώδη διαβήτη άγγιξε τα 245 δισεκατομμύρια δολάρια.

Σύμφωνα με την Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, εκτιμάται ότι στην Ελλάδα το 5.9% του γενικού πληθυσμού πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη και ότι ο αριθμός των πασχόντων έχει τετραπλασιαστεί τα τελευταία τριάντα χρόνια. Επίσης, στην Ελλάδα το οικονομικό κόστος για τον σακχαρώδη διαβήτη εκτιμάται στα 2.3 δισεκατομμύρια ευρώ, δηλαδή το 12-15% των συνολικών δαπανών για την υγεία.

Τέλος, ο σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται συχνότερα στον ανεπτυγμένο κόσμο, καθώς έχει άμεση συσχέτιση με το δυτικό τρόπο ζωής και είναι σαφές από τα παραπάνω στατιστικά στοιχεία ότι έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας παγκοσμίως.

1.1. ΤΟ ΠΑΓΚΡΕΑΣ

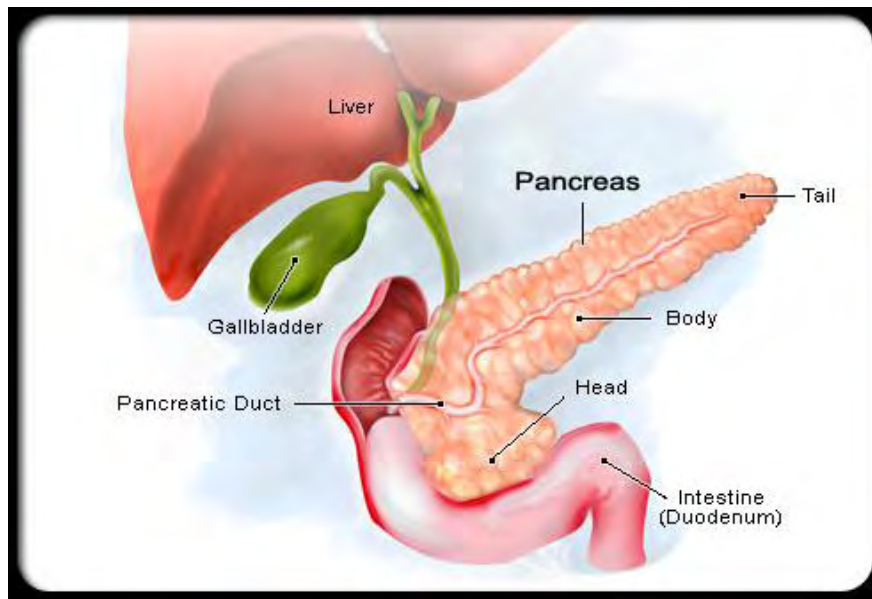
Το πάγκρεας είναι ένας μεγάλος αδένας που βρίσκεται στο πίσω μέρος της κοιλιακής κοιλότητας, πίσω από το στομάχι και μεταξύ του δωδεκαδακτύλου και της σπλήνας. Λειτουργεί και ως εξωκρινής αδένας και ως ενδοκρινής αδένας. Ως εξωκρινής αδένας εκκρίνει διάφορα πεπτικά ένζυμα, τα οποία είναι απαραίτητα για την πέψη και ως ενδοκρινής αδένας παράγει ορμόνες που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος. Δύο από αυτές τις ορμόνες είναι η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη, οι οποίες είναι απαραίτητες για τον φυσιολογικό μεταβολισμό των υδατανθράκων.

1.1.1. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Το πάγκρεας εμφανίζει κεφαλή, αυχένα, σώμα και ουρά. Είναι ένα οπισθοπεριτοναϊκό όργανο, το οποίο εντοπίζεται αδρά κατά μήκος του διαφυλικού επιπέδου. Η κεφαλή του περιβάλλεται από την αγκύλη του δωδεκαδακτύλου και η ουρά του επεκτείνεται μέχρι την πύλη του σπληνός μέσα στον νεφροσπληνικό σύνδεσμο.

1.1.2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Το πάγκρεας έχει μια λοβώδη ανατομική κατασκευή με εξωκρινή και ενδοκρινή λειτουργία. Η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος διοχετεύει το παγκρεατικό υγρό στους παγκρεατικούς πόρους και από εκεί τελικά στο δωδεκαδάχτυλο. Εξυπηρετεί βασικά την πέψη και την απορρόφηση πρωτεϊνών, λίπους και υδατανθράκων. Η ενδοκρινής μοίρα είναι υπεύθυνη για την παραγωγή και έκκριση της γλυκαγόνης και της ινσουλίνης από εξειδικευμένα κύτταρα των νησιδίων του Langerhans [1].



Εικόνα 1: Το πάγκρεας

1.2.Η ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Είναι μια ορμόνη που παράγεται στο πάγκρεας και είναι υπεύθυνη για τον έλεγχο των διάφορων λειτουργιών του σώματος, ειδικά για το μεταβολισμό των υδατανθράκων. Βοηθά τους μυς και άλλους ιστούς για να ληφθεί το σάκχαρο που απαιτείται για την δραστηριότητα τους [2].

1.2.1. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Τα ζωικά κύτταρα χρησιμοποιούν γλυκόζη και λιπαρά οξέα ως καύσιμα προκειμένου να σχηματίσουν το ενεργειακά πλούσιο μόριο της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Αμέσως μετά το γεύμα, τα κυκλοφορούντα επίπεδα των μορίων-καυσίμων αυξάνουν και οποιαδήποτε ποσότητα καυσίμου περισσεύει μετά την εξυπηρέτηση των άμεσων αναγκών, αποθηκεύεται. Αυτό απαιτεί τη μεταφορά μορίων μέσα στα κύτταρα και τη σύνθεση αποθηκευτικών μορίων, όπως γλυκογόνου, τριγλυκεριδίων και πρωτεϊνών.

Όσο αυξάνει ο χρόνος που μεσολαβεί μετά την πρόσληψη τροφής, η γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα του αίματος καταναλώνονται, οπότε απαιτείται ενεργοποίηση των ενεργειακών αποθεμάτων των ιστών. Το γλυκογόνο διασπάται σε γλυκόζη, τα τριγλυκερίδια μετατρέπονται σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και κετοσώματα και σε

περίπτωση που παραταθεί η νηστεία, οι πρωτεΐνες καταβολίζονται προς αμινοξέα που μπορούν να μετατραπούν σε γλυκόζη.

Έτσι το σώμα μεταπίπτει από τη μια κατάσταση στην άλλη, δηλαδή από την αναβολική, κατά την οποία σχηματίζονται αποθηκευτικά μόρια στην καταβολική, στην οποία τα ίδια μόρια διασπώνται. Η εναλλαγή μεταξύ των δύο καταστάσεων ελέγχονται κυρίως από ορμόνες. Συγκεκριμένα η ινσουλίνη και η γλυκαγόνη να αποτελούν τους κύριους κινητοποιητές των αναβολικών και καταβολικών διεργασιών αντίστοιχα.

Οι ορμόνες αυτές παράγονται από την ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος και συγκεκριμένα από τα νησίδια του Langerhans. Στα νησίδια έχουν ταυτοποιηθεί τρεις βασικοί κυτταρικοί τύποι: τα κύτταρα Α στην περιφέρεια, που συνθέτουν και εκκρίνουν γλυκαγόνη, τα κύτταρα Β, στο κέντρο που παράγουν και εκκρίνουν ινσουλίνη και τα κύτταρα που συνθέτουν και απελευθερώνουν σωματοστατίνη. Η έκκριση της ινσουλίνης διεγείρεται αρχικά από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα και από τις εντερικές ορμόνες κατά την πρόσληψη τροφής, αλλά η μεγαλύτερη έκκριση λαμβάνει χώρα όταν αυξηθεί η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα, δηλαδή μετά το γεύμα.

Η κύρια δράση της ινσουλίνης είναι να διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης, με συνεπακόλουθη σύνθεση γλυκογόνου και τριγλυκεριδίων από τα κύτταρα του λιπώδους, του μυϊκού και του ηπατικού ιστού. Η ινσουλίνη ελαττώνει τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα. Η έκκριση ινσουλίνης ελαττώνεται με τη μείωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα και αναστέλλεται ακόμα περισσότερο από τις κατεχολαμίνες. Ο ρυθμός απελευθέρωσης της γλυκαγόνης αντικατοπτρίζει εκείνον της ινσουλίνης [3].

1.3.ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

1.3.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Πριν από τέσσερις χιλιάδες χρόνια οι Αιγύπτιοι περιέγραψαν μια θανατηφόρα ασθένεια. Πριν δύο χιλιάδες χρόνια οι έλληνες φιλόσοφοι Κέλσος και Αραιτέος την αποκάλεσαν «διαβήτη» από το ρήμα «διαβαίνω» εξαιτίας του ότι το νερό που

έπινε ο άρρωστος διάβαινε (πέρναγε) αναλλοίωτο στα ούρα. Πριν την ονομασία αυτή λέγονταν «δίψακο» από το όνομα φιδιού που όταν δαγκώνει προκαλεί ακατάσχετη δίψα και πίστευαν ότι ήταν και το αίτιο της νόσου. Ταυτόχρονα στην Κίνα ο διαβήτης ήταν γνωστός ως η νόσος της δίψας ενώ στην Ινδία ως «νόσος με μελώδη ούρα». Όμως μόλις το 1921 η αιτία της ασθένειας αυτής ανακαλύφθηκε και δόθηκε λύση. Μια ομάδα τεσσάρων επιστημόνων που εργάζονταν στον Καναδά, οι Φρέντερικ Μπάντινγκ, Τζον Μακλέοντ, Τσαρλς Μπεστ και Μπέρτραμ Κόλλιπ, ανακάλυψαν ότι μια πρωτεΐνη που παράγεται στο πάγκρεας είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση του σάκχαρου στο αίμα των θηλαστικών. Αποκαλώντας αυτή την πρωτεΐνη ινσουλίνη, ανακάλυψαν τον τρόπο να την απομονώσουν και να τη δίνουν στους ασθενείς. Η μέθοδος αυτή σώζει ζωές προλαβαίνοντας την εμφάνιση των συμπτωμάτων της ασθένειας.

ΜΙΑ ΑΡΓΗ ΣΥΛΛΟΓΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

Ο διαβήτης έχει μια μακριά και θανατηφόρα ιστορία. Η πιο σοβαρή μορφή της ασθένειας, που σήμερα ονομάζεται διαβήτης τύπου Ι, αρχίζει συνήθως να επηρεάζει τους ανθρώπους σε ηλικία μεταξύ 10 και 16 ετών, δημιουργώντας στα άτομα αυτά εξαιρετικά υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους. Αυτό καταστρέφει τα αιμοφόρα αγγεία, προκαλεί τύφλωση, μειώνει το βάρος του ασθενούς και τον κάνει να αισθάνεται συνέχεια πεινασμένος και διψασμένος, παράγοντας ταυτόχρονα μεγάλες ποσότητες ούρων. Χωρίς θεραπεία αυτοί οι ασθενείς σύντομα πεθαίνουν.

Κατά τον 17 ο αιώνα ο Άγγλος ανατόμος Τόμας Ουίλλις διαπίστωσε ότι τα ούρα των ανθρώπων που έπασχαν από αυτή την ασθένεια είχαν γλυκιά γεύση, και εκατό χρόνια μετά τον θάνατό του άλλοι επιστήμονες ανακάλυψαν σε αυτά μεγάλες συγκεντρώσεις σακχάρων. Εκείνη την εποχή, οι περισσότεροι επιστήμονες πίστευαν ότι η γλυκόζη είναι μια βλαβερή ουσία. Τα πράγματα μπήκαν στην θέση τους όταν το 1857 ο Γάλλος γιατρός Κλωντ Μπερνάρ ανακάλυψε ότι το συκώτι μετατρέπει μια αμυλώδη ουσία με το όνομα γλυκογόνο σε γλυκόζη που διαλύεται μέσα στο αίμα. Ο Μπερνάρ γνώριζε επίσης ότι το πάγκρεας αυτών των ασθενών καταστρέφεται. Σε πειράματα που έγιναν σε ζώα προσπάθησε να κλείσει τους διαύλους που συνδέουν

το πάγκρεας με τα έντερα, αλλά αυτό δεν είχε κανένα αποτέλεσμα στα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα των ζώων.

Δύο Γερμανοί ερευνητές, ο Τζόζεφ φον Μέρινγκ και ο Όσκαρ Μινκόσκιν, το 1989 αφαίρεσαν το πάγκρεας από σκύλους και τους είδαν να αναπτύσσουν όλα τα συμπτώματα του διαβήτη. Ανακάλυψαν ότι αν άφηναν έστω και ένα μικρό μέρος από το πάγκρεας ή αν τοποθετούσαν ένα μικρό μέρος από τον ιστό του κάτω από το δέρμα του ζώου, τότε τα συμπτώματα του διαβήτη δεν εμφανίζονταν. Ήταν φανερό ότι κάτι υπήρχε στο πάγκρεας που δεν περνούσε στα έντερα και ήταν απαραίτητο για να μην δημιουργηθεί διαβήτης.

Το 1869 ο Πωλ Λάνγκερχανς είχε δείξει ότι το πάγκρεας περιέχει ομάδες κυττάρων που δεν συνδέονταν με τα έντερα ή με άλλα όργανα. Έτσι οι επιστήμονες άρχισαν να σκέφτονται ότι αυτά τα κύτταρα του Λάνγκερχανς μπορεί να διοχετεύουν ουσίες κατευθείαν μέσα στο αίμα.

Η ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΤΗΣ ΘΡΥΨΙΝΗΣ ΑΠΟΚΑΛΥΠΤΕΙ ΤΗΝ ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Το αποφασιστικό βήμα έγινε από έναν γιατρό βοηθό, τον Φρέντερικ Μπάντινγκ του πανεπιστημίου του Δυτικού Οντάριο. Καθώς προετοίμαζε μια διάλεξη για το πάγκρεας, είχε μια έξυπνη ιδέα.

Το πάγκρεας ελευθερώνει ένα ένζυμο μέσα στα έντερα, τη θρυψίνη που διασπά πρωτεΐνες. Ο Μπάντινγκ σκέφτηκε ότι η θρυψίνη μπορούσε να καταστρέφει την πολύτιμη πρωτεΐνη μέσα στο εργαστήριο. Τότε συνάντησε τον καθηγητή φυσιολογίας του πανεπιστημίου του Τορόντο, Τζον Μακλέοντ, κάνοντάς του μια πρόταση. Αν εμποδίζαν τους αυλούς του παγκρέατος, τότε τα κύτταρα που έφτιαχναν τη θρυψίνη θα πέθαιναν. Στη συνέχεια μπορούσαν να αφαιρέσουν το πάγκρεας και να συλλέξουν τη μυστηριώδη πρωτεΐνη.

Ο Μακλέοντ αρχικά δεν έδωσε σημασία, αλλά τελικά ο Μπάντινγκ τον έπεισε και την άνοιξη του 1921 ο Μπάντινγκ άρχισε να εργάζεται στο εργαστήριό του. Ο ενθουσιασμός άρχισε το καλοκαίρι όταν ο Μακλέοντ έκανε τις διακοπές του στη Σκοτία. Ο Μπάντινγκ αφαίρεσε το πάγκρεας από σκύλους, στους οποίους είχαν αρχικά εμποδιστεί οι παγκρεατικοί αυλοί. Άλεσε τα όργανα και χορήγησε ένα εκχύλισμα του προϊόντος σε σκύλους που έπασχαν ήδη από διαβήτη. Το επίπεδο

της γλυκόζης στο αίμα των σκύλων μειώθηκε αμέσως. Επανέλαβε το πείραμα για να είναι σίγουρος για τα αποτελέσματά του. Για μια ακόμη φορά το επίπεδο της γλυκόζης μειώθηκε δραματικά. Το επόμενο βήμα ήταν να βρεθεί ποιο συστατικό ήταν υπεύθυνο. Γι αυτόν τον σκοπό συνεργάστηκε με τον βιοχημικό Μπέρτραμ Κόλλιπ του πανεπιστημίου της Αλμπέρτα, που τον βοήθησε να καταλήξει σε ένα πιο καθαρό εκχύλισμα της αποτελεσματικής πρωτεΐνης, που σήμερα γνωρίζουμε ως ινσουλίνη.

Τον Ιανουάριο του 1922 χορήγησαν ινσουλίνη σε έναν ασθενή, τον δεκατετράχρονο Λέοναρντ Τόμσον, του οποίου τα συμπτώματα διαβήτη βελτιώθηκαν σημαντικά. Τα αποτελέσματα αυτά έδειχναν ότι τον διαβήτη προκαλούσε η έλλειψη ινσουλίνης και είχε βρεθεί πλέον τρόπος πρόληψης των συμπτωμάτων της ασθένειας. Δυστυχώς όμως δεν είχαν βρει το φάρμακο και ο στόχος αυτός παρέμεινε ακόμη άπιαστος.

Υπήρξε κάποια αμφιλογία κατά την απονομή του βραβείου Νόμπελ το 1923 στους Μακλέοντ και Μπάντινγκ. Ο Μπάντινγκ αισθανόταν ότι ο Μακλέοντ δεν είχε παίξει σπουδαίο ρόλο και έτσι μοιράστηκε το χρηματικό ποσό που του αντιστοιχούσε με τον Μπεστ. Από την μεριά του ο Μακλέοντ μοιράστηκε το δικό του χρηματικό ποσό με τον Κόλλιπ, αναγνωρίζοντας την συνεισφορά του. Πραγματικοί νικητές όλης αυτής της προσπάθειας πάντως ήταν οι ασθενείς του διαβήτη που είχαν στα χέρια τους έναν τρόπο για να καταπολεμούν τις χειρότερες συνέπειες της ασθένειας τους [4].



Εικόνα 2: Ο Μπάντινγκ εργάζεται στο εργαστήριό του.

1.3.2. ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο όρος σακχαρώδης διαβήτης κατατάσσεται στα νοσήματα διαταραχής του μεταβολισμού και χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη υπεργλυκαιμίας (αυξημένο σάκχαρο αίματος) οφειλόμενης σε απόλυτη έλλειψη της ινσουλίνης ή σε ανεπάρκεια βιολογικής δραστηριότητας αυτής ή και στα δύο. Ο μεταβολισμός είναι ο μηχανισμός με τον οποίο το σώμα μας χρησιμοποιεί τις τροφές για να δώσει ενέργεια στον οργανισμό μας. Οι περισσότερες τροφές που τρώμε διασπώνται κυρίως σε γλυκόζη. Η γλυκόζη αποτελεί την κύρια πηγή «καυσίμου» για το σώμα μας. Όταν καταναλώνουμε τις τροφές, αυτές διασπώνται σε επιμέρους συστατικά και αυτά, μεταξύ των οποίων και η γλυκόζη προωθούνται στο αίμα μας. Τα κύτταρα του οργανισμού μας χρησιμοποιούν τη γλυκόζη αυτή προκειμένου να την μετατρέψουν σε ενέργεια, για τη λειτουργία και την ανάπτυξή τους. Ωστόσο, η γλυκόζη δεν μπορεί να εισχωρήσει στα κύτταρα χωρίς πρώτα να μεταφερθεί σε αυτά με την παρουσία μιας ουσίας - μεταφορέα της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται στο πάγκρεας. Μετά το φαγητό, το πάγκρεας αυτόματα απελευθερώνει μια ικανή ποσότητα ινσουλίνης έτσι ώστε να ωθήσει την υπάρχουσα στο αίμα γλυκόζη προς τα κύτταρα. Αυτή η μετακίνηση αντιστοιχεί και στη μείωση των επιπέδων σακχάρου (γλυκόζης) στο αίμα. Ο άνθρωπος που πάσχει από Σακχαρώδη Διαβήτη έχει αρκετά αυξημένη ποσότητα γλυκόζης στο αίμα του (υπεργλυκαιμία). Αυτό συμβαίνει γιατί είτε το πάγκρεας δεν παράγει αρκετή ή καθόλου ινσουλίνη, ή γιατί τα κύτταρα δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στην ινσουλίνη που παράγεται από το πάγκρεας. Έτσι, ακόμα και αν το αίμα έχει επαρκή ποσότητα γλυκόζης, τα κύτταρα δεν μπορούν να την απορροφήσουν για να ικανοποιήσουν τις ανάγκες του σώματος σε ενέργεια. Ως αποτέλεσμα παρατηρείται αυξημένη κυκλοφορία γλυκόζης στο αίμα. Η παραπάνω αυτή ποσότητα γλυκόζης αποβάλλεται από το σώμα μέσω της ούρησης, περνώντας την νεφρική οδό απορρόφησης ή απέκκρισης της γλυκόζης (από 160 έως 180 mg/dL).

1.3.3. ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Αν δεν θεραπευτεί ο σακχαρώδης διαβήτης οδηγεί σε χρόνιο υψηλό επίπεδο γλυκόζης στο πλάσμα (υπεργλυκαιμία), πρώιμο σύμπτωμα της οποίας είναι η

υπερφόρτωση των μεταφορέων της γλυκόζης στους νεφρούς , έτσι ώστε το σάκχαρο να εμφανίζεται στα ούρα. Η ωσμωτική δράση της γλυκόζης οδηγεί σε περίσσεια παραγωγής ούρων (πολυουρία), τα οποία έχουν γλυκιά γεύση (αυτή ήταν παλαιότερα η μέθοδος για τη διάγνωση του διαβήτη και γι' αυτό και η ασθένεια ονομάζεται στην Αγγλική diabetes mellitus, καθώς mellitus στα λατινικά σημαίνει γλυκός). Μακροχρόνια υπεργλυκαιμία οδηγεί σε υπερβολική λιπόλυση από τα κύτταρα του ήπατος, προκαλώντας τον σχηματισμό κετοσωμάτων και μια κατάσταση που είναι γνωστή ως κετοξέωση. Η κετοξέωση διαταράσσει την εγκεφαλική λειτουργία και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε κώμα και τελικά σε θάνατο. Η απότομη πτώση της γλυκόζης στο αίμα (υπογλυκαιμία), που προκαλείται από περίσσεια χορήγησης ινσουλίνης, στερεί τον εγκέφαλο από το κύριο μεταβολικό του καύσιμο και μπορεί επίσης να οδηγήσει σε κώμα και σε θάνατο [3].

Πίνακας 3: Τα κύρια συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας.

ΤΑ ΚΥΡΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ-ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ
Πολυδιψία
Πολυουρία
Κόπωση
Αργή επούλωση πληγών
Διαταραχή όρασης
Κώμα

Πίνακας 4: Τα κύρια συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

ΤΑ ΚΥΡΙΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ-ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ
Αυξημένη όρεξη
Πονοκέφαλοι
Αδυναμία
Απώλεια συγκέντρωσης
Θόλωση της όρασης
Κώμα

1.3.4. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

❖ **Αυξημένη συχνότητα και ποσότητα ούρων (πολυουρία):**

Συχνά η ενούρηση κατά τη διάρκεια της νύχτας μπορεί να αποτελεί πρώιμο σημείο εμφάνισης του διαβήτη, ιδιαίτερα στα παιδιά.

❖ **Συχνή ή/και έντονη δίψα (πολυδιψία):**

Είναι ένα χαρακτηριστικό της υπερωσμωτικότητας λόγω της υπεργλυκαιμίας.

❖ **Πολυφαγία:**

Ο ασθενής παραπονιέται για απώλεια βάρους παρά την φυσιολογική ή ακόμα και την αυξημένη όρεξη. Αναφέρει χαρακτηριστικά πως έχει χάσει πολλά κιλά σε μικρό χρονικό διάστημα.

1.3.5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Εκτός από τη σωστή διατροφή και τη συστηματική άσκηση, παραμέτρους μέγιστης σημασίας, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει και κάποια φάρμακα. Κατά περίπτωση, μπορούμε να δοθούν φάρμακα που μειώνουν την «αντίσταση» στην ινσουλίνη, φάρμακα που εμποδίζουν την απορρόφηση των σακχάρων, φάρμακα που προκαλούν έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και, τέλος, την ίδια την ουσία που λείπει, την ινσουλίνη [3].

1.4. ΤΥΠΟΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

1.4.1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ Ι

Ο διαβήτης τύπου Ι είναι αυτοάνοσο νόσημα. Ονομάζεται επίσης ινσουλινοεξαρτώμενος Σακχαρώδης Διαβήτης, καθώς η λειτουργία του οργανισμού των πασχόντων απαιτεί την τακτική και σωστή λήψη της ινσουλίνης τους.

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο διαβήτης τύπου Ι (ινσουλινο-εξαρτώμενος διαβήτης, IDDM) έχει αποτελέσει παράδειγμα γενετικής ανάλυσης πολυπαραγοντικών νοσημάτων. Ο IDDM γνωστός και ως νεανικός σακχαρώδης διαβήτης προσβάλλει το 0,4% του πληθυσμού και η έναρξή του συμβαίνει κατά κύριο λόγο στην ηλικία των 12 ετών. Η νόσος χαρακτηρίζεται από την αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων των παγκρεατικών

νησιδίων, με αποτέλεσμα απόλυτη ανεπάρκεια ινσουλίνης και απαίτηση εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης για την επιβίωση του ατόμου. Ο IDDM αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιακή νόσο, νεφρική ανεπάρκεια και τύφλωση. Η νόσος εντοπίζεται σαφώς σε οικογένειες : 10% των ασθενών έχουν έναν προσβεβλημένο αδερφό, ο κίνδυνος νόσησης των αδερφών ενός διαβητικού ή των απογόνων ενός πατέρα με IDDM είναι 10 φορές μεγαλύτερος από αυτόν στο γενικό πληθυσμό και η συμπτωτικότητα της νόσου σε μονοζυγωτικούς διδύμους είναι 25-30%, περίπου 5 φορές υψηλότερη από αυτή σε διζυγωτικούς διδύμους.

Η κύρια προσέγγιση για την ταυτοποίηση γενετικών παραγόντων στον ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνει την ανάλυση σε οικογένειες προσβεβλημένων ζευγών αδερφών, με σκοπό να καθοριστεί πόσο συχνά ένα συγκεκριμένο αλληλόμορφο ενός γενετικού τόπου μοιράζεται στους απογόνους (identical-by-descent, IBD), δηλαδή κληρονομείται από έναν κοινό πρόγονο, για παράδειγμα έναν γονέα. Στη συνέχεια η συχνότητα αυτή μπορεί να συγκριθεί με την τυχαία αναμενόμενη συχνότητα. Δύο αδέρφια αναμένεται να έχουν το ίδιο IBD για κανένα, ένα ή δύο αντίγραφα σε ένα γενετικό τόπο, με μια πιθανότητα 25%, 50% και 25% σε συνθήκες τυχαίου διαχωρισμού.

Μελέτες συσχέτισης, καθώς και μελέτες ανάλυσης σύνδεσης έχουν οδηγήσει στην ταυτοποίηση ενός γενετικού τόπου στην περιοχή HLA , γνωστού ως IDDM – 1 , που φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της ευπάθειας για τον IDDM . Ιδιαίτερα σημαντικά είναι τα γονίδια που κωδικοποιούν για τα μόρια της τάξης II HLA-DQ και HLA-DR, τα οποία συμμετέχουν στην παρουσίαση πεπτιδικών αντιγόνων στα T-λεμφοκύτταρα και ως εκ τούτου παίζουν ρόλο - κλειδί στην ανοσολογική απάντηση. Άτομα ετερόζυγα για τα γονίδια HLA DR3 και DR4 έχουν ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο νόσησης. Ένας δεύτερος σημαντικός γενετικός τόπος , γνωστός ως IDDM -2, είναι το γονίδιο της ινσουλίνης (INS) : τα αλληλόμορφα που καθιστούν ένα άτομο ευπαθές στην νόσο φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένη έκφραση του γονιδίου της ινσουλίνης. Με τη χρησιμοποίηση μεθόδων σάρωσης του γονιδιώματος έχουν σήμερα ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 11 ακόμα γενετικοί τόποι που σχετίζονται με την ευπάθεια ενός ατόμου στον IDDM. Η ανάλυση ενός είδους ποντικού που εμφανίζει διαβήτη χωρίς να είναι παχύσαρκο (NOD) έχει

οδηγήσει στην ταυτοποίηση τουλάχιστον 10 γενετικών τόπων, που εμπλέκονται στην ευπάθεια των ποντικών στον IDD, αλλά μέχρι τώρα κανένας από αυτούς δεν έχει οδηγήσει στην ταυτοποίηση νέων γονιδίων που προσδίδουν ευπάθεια στους ανθρώπους.

Με την ανάλυση των πολυμορφισμών στους γενετικούς τόπους HLA και INS μπορεί να καταστεί δυνατή η ταυτοποίηση στον γενικό πληθυσμό ατόμων (χωρίς οικογενειακό ιστορικό IDDM) σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη. Στις οικογένειες με ιστορικό διαβήτη, αυτές οι ίδιες αναλύσεις μπορεί να οδηγήσουν στην ταυτοποίηση παιδιών με κίνδυνο νόσησης IDDM 25%. Τέλος, με τον συνδυασμό των παραπάνω μελετών γενετικών δεικτών και των δοκιμασιών προσδιορισμού αυτοαντισωμάτων και των παγκρεατικών νησιδίων και λειτουργίας των β-κυττάρων, μπορούν να ταυτοποιηθούν σε οικογένειες διαβητικών, παιδιά με υψηλό κίνδυνο νόσησης από τον IDDM [5, 6].

ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΝ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΥΓΕΙΑΣ (WHO)

Πίνακας 5: Γονίδια που έχουν γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Gene	Locus	Variant	Estimated Relative Risk
HLA-DQB1	6p21.3	*0201 & *0302	3-45
INS	11p15. 5	Class I	1-2
CTLA4	2q31-35	Thr17Ala	1-2

1.4.2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ II

Ονομάζεται και μη ινσουλινοεξαρτώμενος, αφού δεν αντιμετωπίζεται αποκλειστικά με τη χρήση ινσουλίνης, αλλά κυρίως με χάπια.

Ο οργανισμός ενός ανθρώπου με διαβήτη τύπου 2 είτε δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη ή εμφανίζει αντίσταση στην ινσουλίνη που παράγει (μια κατάσταση που ονομάζεται «ινσουλινοαντίσταση» και κατά την οποία ενώ υπάρχει ινσουλίνη, αυτή δεν μπορεί να εισάγει τη γλυκόζη στα κύτταρα). Στην περίπτωση της

ινσουλινοαντίστασης, το σώμα παράγει μεν ινσουλίνη, άλλη δράση της είναι μειωμένη. Έτσι, η γλυκόζη δεν εισχωρεί στα κύτταρα και αυτό προκαλεί δύο κύρια προβλήματα:

- Συσσώρευση της γλυκόζης στο αίμα.
- Τα κύτταρα δεν λαμβάνουν τη γλυκόζη που χρειάζονται για την ενέργεια και την ανάπτυξη του οργανισμού.

1.5. ΑΙΤΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II

1.5.1. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη τύπου II καθορίζεται και από γενετικούς και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαβήτη τύπου II είναι 40% σε όσους έχουν ένα γονέα που πάσχει από διαβήτη τύπου II και σε όσους έχουν και τους δύο γονείς να πάσχουν από διαβήτη τύπου II, τότε είναι σχεδόν 70%.Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος αν πάσχει μόνο η μητέρα σε σύγκριση με το να έπασχε μόνο ο πατέρας. Επίσης στην περίπτωση μονοζυγωτικών διδύμων έχει διαπιστωθεί ότι εάν πάσχει ο ένας από διαβήτη, τότε το ποσοστό κινδύνου ανάπτυξης της νόσου και στον άλλον κάποια στιγμή της ζωής του είναι μεγαλύτερο από 90%, ενώ σε μη δίδυμα αδέλφια το ποσοστό ανέρχεται σε 25-50%.

1.5.2. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

Παρόλο που γενετικοί παράγοντες συμβάλλουν στην ανάπτυξη του διαβήτη τύπου II, είναι προφανές ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν ρόλο-κλειδί στην ανάπτυξη αυτής της ασθένειας. Τα τελευταία πενήντα χρόνια, η αλλαγή προς έναν πιο δυτικό τρόπο ζωής προκάλεσε μια ραγδαία αύξηση κρουσμάτων διαβήτη τύπου II και παχυσαρκίας παγκοσμίως. Εκτιμάται ότι σχεδόν πάνω από το 80% των ατόμων άνω των 15 ετών στην Αμερική και πάνω από το 60% του ίδιου πληθυσμού στην Αγγλία είναι υπέρβαροι και οι μισοί αυτών είναι παχύσαρκοι. Αυτό συνέβη σε μια σχετικά μικρή περίοδο και οφείλεται το πιθανότερο σε αλλαγές στην διατροφή και στην φυσική δραστηριότητα, αφού τα γονίδια μας δεν έχουν αλλάξει [7].

1.6. ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II

Οι τρεις προσεγγίσεις που υιοθετήθηκαν για να ταυτοποιηθούν οι γενετικοί παράγοντες κινδύνου, περιλαμβάνουν:

1. αναλύσεις σύνδεσης (family-based linkage analysis).
2. στοχεύοντας σε υποψήφια γονίδια σε βιολογικό επίπεδο.
3. αναλύσεις συσχέτισης γονιδιώματος (genome-wide association analysis).

1.6.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΝΔΕΣΗΣ (FAMILY-BASED LINKAGE ANALYSIS)

Στις μελέτες σύνδεσης αναζητείται σε οικογένειες η συμμεταβίβαση της ασθένειας με ένα γενετικό τόπο-δείκτη, ανεξάρτητα του συγκεκριμένου αλληλόμορφου που βρίσκεται σε αυτόν. Η ανάλυση σύνδεσης παρέχει άμεση απόδειξη της συμμετοχής στην πορεία της νόσου ενός γενετικού τόπου, ή κάποιου άλλου που βρίσκεται κοντά σε αυτόν. Δηλαδή η ανάλυση σύνδεσης βασίζεται στους γενετικούς δείκτες σε ένα γενεαλογικό δένδρο για να ταυτοποιήσουν τις περιοχές του χρωμοσώματος που δείχνουν σύνδεση με το διαβήτη τύπου II. Αυτή η προσέγγιση είναι πολύ χρήσιμη, όταν η ασθένεια που εξετάζεται, ακολουθεί μονογονιδιακό τρόπο κληρονομικότητας.

1.6.2. Η ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΨΗΦΙΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΣΕ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ (THE CANDIDATE GENE APPROACH IN CASE-CONTROL STUDIES)

Αυτή η προσέγγιση αναφέρεται σε αναλύσεις συσχέτισης ασθενών-μαρτύρων (case- control association studies), οι οποίες εστιάζουν σε συγκεκριμένα υποψήφια γονίδια ή σε μια επιλεγμένη γενετική περιοχή, η οποία επιλέχθηκε λόγω μιας γνωστής βιολογικής λειτουργίας. Πάνω από εκατοντάδες γονίδια έχουν εξεταστεί με αυτή την προσέγγιση. Παρόλα αυτά, μόνο λίγα γονίδια όπως τα PPARG και KCNJ11 έχουν δείξει ότι σχετίζονται με τον διαβήτη τύπου II. Επίσης το πιο σημαντικό εύρημα που πηγάζει από την προσέγγιση υποψήφιων γονιδίων είναι η ισχυρή

συσχέτιση του TCF7L2 γονιδίου με τον διαβήτη τύπου II. Αυτά τα γονίδια χρησιμοποιούνται επίσης στην γενετική διάγνωση.

1.6.3. ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ (genome-wide association analysis)

Εκατοντάδες χιλιάδες πολυμορφισμοί (SNPs) εξετάζονται για τη συσχέτισή τους με μια ασθένεια, όπως ο διαβήτης τύπου II, σε εκατοντάδες χιλιάδες άτομα. Συνολικά ο αριθμός των γενετικών τόπων που περιέχουν πολυμορφισμούς που έχουν σημαντική συσχέτιση με τον διαβήτη τύπου II ,έχουν αυξηθεί τουλάχιστον σε 36 [8, 9].

ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΝ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΥΓΕΙΑΣ (WHO)

Πίνακας 6: Γονίδια που έχουν γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Gene	Locus	Variant	Estimated Relative Risk
<i>PPARγ</i>	3p25	Pro12Ala	1-3
<i>ABCC8</i>	11p15.1	Ser1369Ala	2-4
<i>KCNJ11</i>	11p15.1	Glu23Lys	1-2
<i>CALPN10</i>	2q37.3	A43G	1-4

1.7.ΝΕΑΝΙΚΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΩΡΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG)

Μια πιο σπάνια μορφή του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, η οποία αντιστοιχεί σε ποσοστό μικρότερο του 5% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και εμφανίζεται πριν τα 25 έτη, αποτελεί ο Νεανικός Διαβήτης Όριμης Έναρξης (MODY). Ο MODY χαρακτηρίζεται από την αργή έναρξη των συμπτωμάτων και κληρονομείται ως αυτοσωμικό επικρατές χαρακτηριστικό. Λόγω της ραγδαίας προόδου στο τομέα

της μοριακής γενετικής, βρέθηκαν τουλάχιστον έξι μορφές του MODY , οι οποίες προκαλούνται από μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια, τα οποία εμπλέκονται άμεσα με τη λειτουργία των β-κυττάρων.

ΓΟΝΙΔΙΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΟΝ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΥΓΕΙΑΣ (WHO)

Πίνακας 7: Γονίδια που έχουν γενετική συσχέτιση με τον MODY σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας.

Type	Gene	Locus	Number of Mutations	% MODY
MODY1	HNF4A	20q12-q13.1	12	5
MODY2	GCK	7p15-p13	200	15
MODY3	HNF1A	12q24.2	>100	65
MODY4	IPF1	13q12.1	Few	
MODY5	HNF1B	17cen-q21.3	Few	< 3
MODY6	NEUROD1	2q32	Few	

1.8.ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ

Επίσης υπάρχουν διαγνωστικές εταιρείες, όπως η LOCUS MEDICUS στην Ελλάδα, οι οποίες προσφέρουν με τη χρήση των γενετικών προγνωστικών τεστ τη δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης, πρόγνωσης και πρόληψης της εμφάνισης μιας σειράς κληρονομικών ασθενειών και των επιπτώσεών τους. Συγκεκριμένα για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και II και για τον MODY εξετάζουν τα εξής γονίδια:

Πίνακας 8: Γονίδια που εξετάζει η διαγνωστική εταιρεία LOCUS MEDICUS για τους δύο κύριους τύπους του σακχαρώδη διαβήτη και για τον νεανικό διαβήτη ώριμης έναρξης (MODY).

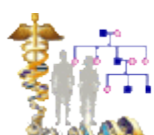
ΔΙΑΝΩΣΤΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ LOCUS MEDICUS	
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ I	HLA
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2	NEUROD1
	PPARG

ΝΕΑΝΙΚΟΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΩΡΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ (MODY)	HNF4A
	GCK
	HNF1A
	IPF1
	HNF1B
	NEUROD1

Η διαγνωστική εταιρεία LOCUS MEDICUS εξετάζει ένα από τα τρία αναγνωρισμένα γονίδια σύμφωνα με τον WHO, τα οποία έχουν γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και ένα από τα τέσσερα αναγνωρισμένα γονίδια για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Το δεύτερο γονίδιο που εξετάζει για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II είναι το NEUROD1 και επίσης εξετάζει ακριβώς τα ίδια γονίδια, τα οποία θεωρούνται ότι έχουν γενετική συσχέτιση με τον MODY σύμφωνα με τον Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας.

1.9.GENETICS HOME REFERENCE

Η **Genetics Home Reference** (<http://ghr.nlm.nih.gov/about>) είναι μια υπηρεσία της Εθνικής Βιβλιοθήκης της Ιατρικής των Ηνωμένων Πολιτειών (U.S. National Library of Medicine) και διατίθεται για την ενημέρωση των πολιτών σχετικά με τις γενετικές ασθένειες και τα γονίδια ή τα χρωμοσώματα που σχετίζονται με αυτές.



Genetics Home Reference
Your Guide to Understanding Genetic Conditions

Changes in these genes are associated with type 1 diabetes.

- [CCR5](#)
- [CTLA4](#)
- [FOXP3](#)
- [HLA-DQA1](#)
- [HLA-DQB1](#)
- [HLA-DRB1](#)
- [HNF1A](#)
- [IL2RA](#)
- [IL6](#)
- [INS](#)
- [ITPR3](#)
- [OAS1](#)
- [PTPN22](#)
- [SUMO4](#)

Εικόνα 9: Λίστα γονιδίων, τα οποία έχουν γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I σύμφωνα με την Genetics Home Reference.

1.10. GENE ONTOLOGY CONSORTIUM



Το Gene Ontology (GO) (<http://geneontology.org/>) είναι μια συλλογική προσπάθεια για την αντιμετώπιση της ανάγκης σωστών περιγραφών των προϊόντων γονιδίων στις διάφορες βάσεις δεδομένων. Ιδρύθηκε το 1998 και ξεκίνησε ως μια συνεργασία τριών βάσεων δεδομένων για τους εξής οργανισμούς:

- [1]. FlyBase (Drosophila)
- [2]. Saccharomyces Genome Database (SGD)
- [3]. Mouse Genome Database (MGD)

Από τότε το Gene Ontology Consortium (GOC) έχει αυξηθεί και έχει ενσωματώσει πολλές βάσεις δεδομένων για φυτά, ζώα και μικροβιακά γονιδιώματα.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια που οφείλεται σε συνδυασμό γενετικών παραγόντων και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο αριθμός των νοσούντων κατά το έτος 2010 κυμαινόταν στα 220 εκατομμύρια και προβλέπεται ότι κατά το έτος 2030 θα ανέλθει περίπου στα 370 εκατομμύρια. Αυτό καθιστά την κατανόηση της παθογένειας του σακχαρώδη διαβήτη μέγιστης σημασίας για την εφαρμογή ορθολογικών στρατηγικών θεραπείας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO-World Health Organization) αναγνωρίζονται τρία γονίδια, τα οποία έχουν γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και τέσσερα γονίδια για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Ευελπιστούμε να βρούμε παραπάνω γονίδια, ιδιαίτερα για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, καθώς είναι πολυγονιδιακό νόσημα και συνεπώς οφείλεται στην αλληλεπίδραση πολλών γονιδίων. Επίσης το 15% των πασχόντων από Νεανικό Διαβήτη Ώριμης Έναρξης (MODY) δεν φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια που αναφέρθηκαν σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και αναμένεται ότι τα υπόλοιπα γονίδια, τα οποία ευθύνονται, θα ανακαλυφθούν στο εγγύς μέλλον.

Γι' αυτό λοιπόν στην παρούσα πτυχιακή επιχειρούμε να διερευνήσουμε ποια γονίδια και ποιοι πολυμορφισμοί σχετίζονται με τους δύο τύπους του σακχαρώδη

διαβήτη. Θέλουμε λοιπόν να εξάγουμε συμπεράσματα για τους γενετικούς παράγοντες που συνδέονται με την προδιάθεση με τον σακχαρώδη διαβήτη.

Για την υλοποίηση και την διεξαγωγή του αποτελέσματος χρησιμοποιήσαμε την μέθοδο της συστηματικής ανασκόπησης, δηλαδή επιχειρήσαμε να συγκεντρώσουμε όλα τα εμπειρικά στοιχεία που να πληρούν προκαθορισμένα κριτήρια επιλεξιμότητας και χρησιμοποιήσαμε συστηματικές μεθόδους, έτσι ώστε να μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα για την γενετική προδιάθεση του σακχαρώδη διαβήτη. Χρησιμοποιήσαμε τα κριτήρια VENICE για τη συλλογή των δεδομένων μας, η οποία θα μας βοηθήσει στο να υπολογίσουμε τον κίνδυνο του ατόμου αλλά και τη συνολική εικόνα του πληθυσμού για την εμφάνιση της ασθένειας.

Μέσα στην επόμενη δεκαετία τα γονίδια, τα οποία θεωρούνται υπαίτια για τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης όλων των μορφών του σακχαρώδη διαβήτη, είναι πολύ πιθανό να είναι ευρέως γνωστά. Ως εκ τούτου είναι πολύ σημαντικό οι επιστήμονες, οι επαγγελματίες του κλάδου υγείας, καθώς και τα υπόλοιπα μέλη της κοινωνίας μας να αναλογιστούν πώς να μεγιστοποιήσουν τα οφέλη και συγχρόνως να ελαχιστοποιήσουν τα μειονεκτήματα των γενετικών προγνωστικών τεστ για τον σακχαρώδη διαβήτη.

Εν κατακλείδι ευελπιστούμε ότι με τα συμπεράσματα της παρούσας πτυχιακής εργασίας θα μπορέσουμε να εμπλουτίσουμε τις γνώσεις των γενετικών προγνωστικών τεστ για τον σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης ελπίζουμε ότι με τη χρήση αυτών των γενετικών προγνωστικών τεστ να καταστεί εφικτό στα άτομα που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να νοσήσουν από σακχαρώδη διαβήτη (ιδιαίτερα για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II), να ενημερώνονται πριν την έναρξη της νόσου, έτσι ώστε να είναι δυνατόν να λάβουν τα κατάλληλα μέτρα πρόληψης, όπως σωστή διατροφή και φυσική δραστηριότητα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1.ΣΥΛΛΟΓΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ (DATA COLLECTION)

2.1.1. ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΣ

Αρχικά πραγματοποιήθηκε μια λεπτομερή αναζήτηση άρθρων σχετικών με την ασθένειά μας στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed με το ερώτημα (query):

(Diabetes OR T1DM OR T2DM OR insulin) AND ("GWAS" OR "genome-wide association" OR "genome wide association" OR meta-analysis OR "collaborative analysis" OR "pooled analysis" OR "pooled analyses" OR "individual-level data" OR "individual-level" OR "individual patients data" OR "individual data" OR "individual patients data" OR "individual patient data") AND (polymorphism OR mutant OR mutation OR variant OR allele OR gene).

2.1.2. ΠΡΩΤΟ ΣΤΑΔΙΟ

Η επιλογή των άρθρων έγινε σύμφωνα με τα παρακάτω κριτήρια:

- Να μην είναι φαρμακογονιδιωματικές μελέτες.
- Να περιέχουν παραπάνω από δύο μελέτες γενετικής συσχέτισης ασθενών- μαρτύρων (case-control studies).
- Να μην είναι άρθρα ανασκόπησης (reviews).
- Πρέπει να αναφέρονται στον άνθρωπο.
- Να έχουν δεδομένα, από τα οποία μπορεί να εξαχθεί ένα μέτρο σχετικού κινδύνου (OR, RR, Mean Difference).

2.1.3. ΔΕΥΤΕΡΟ ΣΤΑΔΙΟ

Καταχωρήθηκαν τα ακόλουθα στοιχεία από τα επιλεγμένα άρθρα στο excel. Το κάθε πεδίο αντιστοιχεί σε μια στήλη.

PMID: Σε αυτό το πεδίο συμπληρώθηκε το PubMed ID της κάθε μελέτης.

AUTHOR (ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ): Ο πρώτος συγγραφέας της κάθε μελέτης, όπως αναγράφεται στην PubMed.

YEAR (ΕΤΟΣ): Το έτος δημοσίευσης της μελέτης.

JOURNAL (ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ): Το επιστημονικό περιοδικό, όπου δημοσιεύτηκε η κάθε μελέτη.

GENE (ΓΟΝΙΔΙΟ): Το όνομα του υπό μελέτη γονιδίου.

SNP: Τον υπό μελέτη γονιδιακό πολυμορφισμό.

A: Το κοινό αλληλόμορφο.

B: Το πολυμορφικό αλληλόμορφο που, συνήθως θεωρείται υπαίτιο της νόσου.

SNPDB: Τον ειδικό κωδικό για κάθε γονιδιακό πολυμορφισμό σύμφωνα με την τράπεζα πληροφοριών dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>).

CHROMOSOME (ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ): Τον αριθμό του χρωμοσώματος που βρίσκεται ο πολυμορφισμός.

CHROMOSOMAL LOCUS (ΘΕΣΗ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΟΣ): Την θέση του πολυμορφισμού πάνω στο χρωμόσωμα.

RAF (Risk Allele Frequency – Συχνότητα Αλληλόμορφου Κινδύνου): Η συχνότητα αλληλόμορφου κινδύνου ανάλογα με την φυλή, η οποία λήφθηκε από τον ιστότοπο <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>. Ο ορισμός του RAF ή αλλιώς MAF (Minor Allele Frequency) σύμφωνα με την PubMed: Είναι η συχνότητα του υπολειπόμενου αλληλόμορφου για κάθε πολυμορφισμό σε ένα προεπιλεγμένο πληθυσμό (default global population). Αφού το MAF δίνεται για να διακριθούν οι κοινοί πολυμορφισμοί από πιο σπάνιους παράγοντες, το MAF είναι η δεύτερη πιο συχνή τιμή του αλληλόμορφου.

DISEASE (ΑΣΘΕΝΕΙΑ): Τον τύπο της ασθένειας, δηλαδή είτε διαβήτη τύπου I είτε διαβήτη τύπου II.

POPULATION CHARACTERISTIC (ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ): Συμπληρώθηκε μόνο αν υπήρχε κάποια μελέτη, η οποία είχε υπό-ομάδες, π.χ. άντρες-γυναίκες.

RACE (ΦΥΛΗ): Τις διάφορες φυλές σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση των επιμέρους μελετών.

RACE_2 (ΦΥΛΗ_2): Εδώ ομαδοποιήθηκαν οι φυλές ως εξής :

- Whites : καυκάσιοι π.χ Ευρωπαίοι, ΗΠΑ (λευκοί), Καναδάς (λευκοί), Αυστραλοί (λευκοί), Νοτιοαμερικάνοι αν λέει ότι είναι λευκοί (π.χ White Brazilian) κλπ.

- Asians : φυλές από άπω ανατολή κυρίως π.χ Ιάπωνες, Κινέζοι, Κορεάτες κλπ.
- Blacks : έγχρωμοι π.χ φυλές από Αφρική, Αφροαμερικάνοι (African-American)
- Middle East : Πληθυσμούς από χώρες όπως το Πακιστάν, Ιράν, Τουρκία, Αίγυπτος κλπ.
- Amerindians: οι Ινδιάνοι (Native-Americans, Aborigines) κλπ.
- Latin Americans : οι Λατινοαμερικάνοι π.χ Μεξικό κλπ.
- Mixed : μεικτός πληθυσμός, αποτελείται δηλαδή από διάφορες φυλές.
- Mixed (Overall) : μεικτός πληθυσμός, ο οποίος αποτελείται από φυλές που έχουμε καταχωρήσει και έχουμε περάσει δεδομένα για αυτές.

DATA (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ): Συμπληρώθηκε με yes, εάν οι μελέτες έδιναν τον αριθμό των συμμετεχόντων ανά γονότυπο ή αλληλόμορφων και με no, εάν δεν υπήρχαν δεδομένα.

STUDIES (ΜΕΛΕΤΕΣ): Τον αριθμό των επιμέρους μελετών που συνοψίζονταν σε κάθε μετα-ανάλυση.

CASES (ΑΣΘΕΝΕΙΣ): Τον συνολικό αριθμό ασθενών που συνοψίζονταν σε κάθε μετα-ανάλυση.

CONTROLS (ΜΑΡΤΥΡΕΣ): Τον συνολικό αριθμό μαρτύρων που συνοψίζονταν σε κάθε μετα-ανάλυση.

INDIVIDUALS (ΑΤΟΜΑ): Τον συνολικό αριθμό ατόμων που συνοψίζονται σε κάθε μετα-ανάλυση, δηλαδή το άθροισμα των cases και controls. Υλοποιήθηκε με την συνάρτηση SUM του excel.

ES (ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ): Το effect size είναι ένα μέτρο έντασης της σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών. Όπου υπήρχαν δίτιμα χαρακτηριστικά όπως οι ασθένειες, τότε συμπληρώθηκε το odds ratio, ενώ αν υπήρχαν συνεχή χαρακτηριστικά συμπληρώθηκε η μέση διαφορά ή η τυποποιημένη μέση διαφορά.

UNITS (ΜΟΝΑΔΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ): Συμπληρώθηκε στην περίπτωση που υπήρχαν συνεχή χαρακτηριστικά.

TYPE (ΤΥΠΟΣ): Ανάλογα με το είδος της μελέτης τα άρθρα κατηγοριοποιήθηκαν στις εξής πέντε κατηγορίες :

1. Meta-analysis-GAS (Genetic-Association Studies)
2. Pooled analysis using Individual Patient Data (IPD-GAS)
3. Genome-Wide Association Studies (GWAS)
4. Meta-analysis-GWAS
5. Replication-GWAS (Combined Analysis)

METHOD REPORTED (ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΘΗΚΕ): Συμπληρώθηκε η στατιστική μέθοδος/μοντέλο ανάλυσης, που ανέφεραν οι μελέτες. Υπάρχουν τα εξής στατιστικά μοντέλα:

- ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ (FIXED EFFECT MODEL): Υπάρχει ομοιογένεια των επιδράσεων που μπορούν να συνδυαστούν, ένα μοναδικό κοινό μέγεθος επίδρασης για όλες τις μελέτες και η παρατηρούμενη μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών αποδίδεται στην τύχη.
- ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ (RANDOM EFFECT MODEL): Οι μελέτες είναι ένα τυχαίο δείγμα κάποιου ολικού πληθυσμού μελετών. Δηλαδή δεν υποθέτει ομοιογένεια των επιδράσεων στις μελέτες και συνδυάζει τα διαφορετικά μεγέθη των επιδράσεων των μελετών [16].

METHOD USED (ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΕ): Δηλαδή ποιο στατιστικό μοντέλο που επιλέχθηκε τελικά να καταχωρηθεί. Αν σε μία μελέτη υπήρχαν και τα δύο μοντέλα, δηλαδή και το μοντέλο σταθερών επιδράσεων και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (fixed and random effect model) , τότε επιλέχθηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effect model), εάν το P-value της ετερογένειας ήταν μη στατιστικά σημαντικό.

Ανάλογα με το μοντέλο κληρονομικότητας (επικρατές, υπολειπόμενο, συνεπικρατές) συμπληρώθηκαν τα εξής πεδία :

OR (ODDS RATIO - ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΛΟΓΟΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ): OR_DOM, OR_REC, OR_ALLELE, όπου το πρώτο OR είναι για το επικρατές μοντέλο (Dominant), το δεύτερο για το υπολειπόμενο (Recessive) και το τρίτο για το συνεπικρατές (Co-dominant) .

LOW (ΚΑΤΩ): Το κάτω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας. (LOW_DOM, LOW_REC, LOW_ALLELE).

UP (ΑΝΩ): Το άνω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας (UP_DOM, UP_REC, UP_ALLELE).

OR_2: Όταν το OR ήταν μικρότερο της μονάδας, τότε αυτό αντιστράφηκε και αντικαταστάθηκε με την ποσότητα $\frac{1}{OR}$. Υλοποιήθηκε με συνάρτηση στο excel με τη βοήθεια της IF ως : IF(OR<1, 1/ OR, OR).

SE (STANDARD ERROR): Η τυπική απόκλιση της δειγματικής κατανομής ονομάζεται τυπικό σφάλμα και υπολογίστηκε με την σχέση $SE = \frac{\ln(up) - \ln(low)}{2 * 1.96}$. Στην σχέση αυτή το 1.96 είναι το άνω ποσοστιαίο σημείο της κανονικής κατανομής για α=0.05.

Υλοποιήθηκε με συνάρτηση στο excel ως εξής: SE=(LN(UP)-LN(LOW))/3.92.

LOW_2: Όταν το OR ήταν μικρότερο της μονάδας, τότε υπολογίστηκε το κάτω όριο εμπιστοσύνης με την σχέση $LOW2 = e^{\ln(\frac{1}{or}) - 1.96 SE}$. Υλοποιήθηκε με συνάρτηση στο excel ως εξής :

IF(OR<1,EXP (LN(OR_2)-1.96*SE," ").

UP_2: Όταν το OR ήταν μικρότερο της μονάδας, τότε υπολογίστηκε το άνω όριο εμπιστοσύνης με τον τύπο $UP_2 = e^{\ln(\frac{1}{or}) + 1.96 SE}$. Υλοποιήθηκε με συνάρτηση στο excel ως εξής :

IF(OR<1,EXP (LN(OR_2)+1.96*SE)," ").

Z: Συμβολίζει την μεταβλητή που ακολουθεί τυποποιημένη κανονική (standard normal distribution) και ο ορισμός της είναι: $Z = \frac{X - \mu}{\sigma}$, όπου το **X** είναι η μεταβλητή που ακολουθεί κανονική κατανομή, **μ** ο μέσος όρος και **σ** η τυπική απόκλιση. Υπολογίστηκε με τον τύπο $Z = \frac{\ln(or)}{SE}$. Υλοποιήθηκε με συνάρτηση στο excel με τη βοήθεια της συνάρτησης LN ως εξής : Z=(LN(OR_2))/SE.

P(Z): Το p-value του Z-score για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας (P(Z)_DOM, P(Z)_REC, P(Z)_ALLELE).

I²: Είναι το μέτρο εκτίμησης της ετερογένειας (I2_DOM, I2_REC, I2_ALLELE). Περιγράφει το ποσοστό της ετερογένειας μεταξύ των επιμέρους μελετών σε σχέση με τη συνολική μεταβλητότητα (τ^2) μεταξύ των εκτιμήσεων των αποτελεσμάτων. Το I2 παίρνει τιμές από 0-100%. Όταν το I² είναι μικρότερο από 25% υπάρχει πολύ μικρή ή καθόλου ετερογένεια. Ένα I² >50% δηλώνει ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στις μελέτες και τιμές >75% δείχνουν πολύ μεγάλη ετερογένεια.

Q: Το Q του Cochrane είναι το μέτρο εκτίμησης της ετερογένειας (Q_DOM, Q_REC, Q_ALLELE). Πρόκειται για το άθροισμα των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ της εκτίμησής του αποτελέσματος κάθε μελέτης και της συνολικής εκτίμηση του αποτελέσματος, σταθμισμένη για τις πληροφορίες που παρέχονται από την συγκεκριμένη μελέτη. Όμως είναι χρήσιμο μόνο για τον έλεγχο της ύπαρξης της ετερογένειας, αλλά όχι για τον υπολογισμό της έκτασης της ετερογένειας.

BIAS: Καταγράφηκε με YES ή NO, εάν υπήρχε συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (BIAS_DOM, BIAS_REC, BIAS_ALLELE).

CUM: Καταγράφηκε εάν διεξήχθη αθροιστική μετα-ανάλυση (CUM_DOM, CUM_REC, CUM_ALLELE).

PHET: Το P-value της ετερογένειας (PHET_DOM, PHET_REC, PHET_ALLELE).

MODEL (ΜΟΝΤΕΛΟ): Καταχωρήθηκε το μοντέλο κληρονομικότητας, το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό, δηλαδή το μοντέλο εκείνο που είχε το μεγαλύτερο Z-score ή το μικρότερο P-value (Dominant, Recessive, Co-dominant).

INTERACTION_TYPE (ΤΥΠΟΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ): Συμπληρώθηκε με YES εάν υπήρχε κάποια ένδειξη για αλληλεπίδραση είτε με άλλο γονίδιο είτε με το περιβάλλον (Gene-gene interaction, gene-environment interaction).

INTERACTION (ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ): Καταγράφηκε το είδος της αλληλεπίδρασης, εφόσον αυτή ήταν στατιστικά σημαντική.

ANNOTATOR: Συμπληρώθηκε το όνομα του ερευνητή που πραγματοποίησε την καταχώρηση.

2.2.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΠΑΚΕΤΟ STATA

Το STATA είναι ένα στατιστικό πακέτο προγραμματισμού πολλαπλών χρήσεων, κατάλληλο για την διερεύνηση, σύνοψη και ανάλυση συνόλων δεδομένων (datasets). Ένα σύνολο δεδομένων είναι μια συλλογή από πολλές πληροφορίες που ονομάζονται μεταβλητές. Μια μεταβλητή μπορεί να έχει μία ή περισσότερες τιμές, δηλαδή πληροφορίες για μία ή περισσότερες περιπτώσεις. Έχει τρία βασικά πλεονεκτήματα :

1. Τον χειρισμό των δεδομένων (data manipulation)
2. Τις στατιστικές μεθόδους (statistics)
3. Τα γραφήματα (graphics)

Χρησιμοποιήθηκε, έτσι ώστε να εξαχθούν τα αποτελέσματά μας από τα δεδομένα μας (dataset).

2.2.1. ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΥ ΠΑΚΕΤΟΥ STATA

1. Ανοίγουμε το stata και στην οθόνη που μας εμφανίζεται, υπάρχει μια γραμμή εργαλείων , στην οποία βρίσκεται η επιλογή **Data editor**.
2. Ύστερα κάνουμε αντιγραφή και επικόλληση (copy-paste) των δεδομένων μας (dataset), δηλαδή του αρχείου excel με τις καταχωρήσεις μας στον **Data editor**.
3. Αυτόματα στο παράθυρο που ονομάζεται **Variables** δημιουργείται μια λίστα με τις μεταβλητές μας (δηλαδή pmid, author κλπ).
4. Τέλος , στο παράθυρο εντολών (**Command window**) μπορούμε να εισάγουμε τις εντολές μας , με σκοπό την ανάλυση των δεδομένων μας και την εξαγωγή αποτελεσμάτων. Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στην αρχική μας οθόνη, η οποία ονομάζεται **Results** και η εντολή που εισάγουμε κάθε φορά στο παράθυρο εντολών, προστίθεται σε ένα παράθυρο, που ονομάζεται **Review**.

2.3.ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ (FREQUENCY TABLE)

Οι πίνακες συχνοτήτων απεικονίζουν τα εξής:

1. “Freq” : Η συχνότητα (Frequency) αναφέρεται στον αριθμό των φορών που επαναλαμβάνεται οι τιμές που λαμβάνει μια μεταβλητή. Χρησιμοποιούνται για να αναλυθούν κατηγορικές μεταβλητές.

2. “Percent” : Μας δίνει την σχετική συχνότητα των κατηγοριών κάθε μεταβλητής .
3. “Cum” : Είναι η αθροιστική συχνότητα των κατηγοριών κάθε μεταβλητής .

Η εντολή **tab μεταβλητή** ή **tabulate** (πινακοποιώ) δημιουργεί στο STATA έναν πίνακα συχνοτήτων. Δημιουργήθηκαν πίνακες συχνοτήτων για τους συγγραφείς, τα περιοδικά, τις μελέτες, τις μεθόδους, το μοντέλο κληρονομικότητας, τα σφάλματα, τη διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης, τα χρωμοσώματα, τις φυλές, τα γονίδια και τους πολυμορφισμούς για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Επίσης με την εντολή **bysort μεταβλητή1 : tab μεταβλητή2** δημιουργήθηκαν πίνακες συχνοτήτων για την μεταβλητή1 με διαχωρισμό της μεταβλητής2. Δημιουργήθηκαν πίνακες συχνοτήτων με διαχωρισμό των φυλών για τα γονίδια και για τους πολυμορφισμούς.

2.4. ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΑΦΕΙΑΣ (CONTINGENCY TABLE)

Ονομάζεται ο πίνακας συχνοτήτων, που προκύπτει από την ταυτόχρονη ταξινόμηση ατόμων ή περιπτώσεων ή στοιχείων σύμφωνα με τις τιμές δύο ή περισσότερων μεταβλητών. Τα δεδομένα εμφανίζονται σε μορφή συχνοτήτων. Χρησιμοποιεί στην ανάλυση της σχέσης μεταξύ δύο ή περισσότερων κατηγορικών μεταβλητών. Η εντολή **tab μεταβλητή1 μεταβλητή2** δημιουργεί έναν πίνακα συνάφειας στο STATA. Δημιουργήθηκαν πίνακες συνάφειας για τα γονίδια και τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς και για τις φυλές και τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς.

Επίσης δημιουργήθηκαν πίνακες συνάφειας με την εντολή **tab μεταβλητή1 μεταβλητή2, column row**. Η επιλογή “column row ” εμφανίζει τα ποσοστά των γραμμών και των στηλών (row and column percentages). Με την εντολή **tab race_2 snpdb, column row** δημιουργήθηκε ο πίνακας συνάφειας 18 (βλέπε Παράρτημα), όπου στην πρώτη γραμμή εμφανίζεται η συχνότητα, δηλαδή στο πρώτο κελί έχουμε δύο καταχωρήσεις , όπου Ασιάτες είχαν τον πολυμορφισμό rs1544410. Στην δεύτερη γραμμή στο πρώτο κελί φαίνεται ότι το 28.57% των Ασιατών είχαν τον πολυμορφισμό rs1544410 (row percentage for the first variable). Στην τρίτη γραμμή

στο πρώτο κελί απεικονίζεται ότι το 50% των ανθρώπων που είχαν τον πολυμορφισμό rs1544410 ήταν Ασιάτες (column percentage for the second variable).

2.5.ΚΩΔΙΚΑΣ STATA

ΣΤΟ ΠΑΡΑΘΥΡΟ ΕΝΤΟΛΩΝ (COMMAND WINDOW) :

```
//ΓΙΑ ΠΙΝΑΚΕΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ
```

```
tab author
```

```
tab journal
```

```
tab type
```

```
tab method reported
```

```
tab method used
```

```
tab model
```

```
tab bias_allele
```

```
tab bias_dom
```

```
tab bias_rec
```

```
tab chromosome
```

```
tab race_2
```

```
tab gene
```

```
tab snpdb
```

```
tab cum_allele
```

```
tab cum_dom
```

```
tab cum_rec
```

```
//ΓΙΑ ΠΙΝΑΚΕΣ ΣΥΝΑΦΕΙΑΣ
```

```
tab snpdb gene
```

```
tab race_2 gene, column row
```

```
tab race_2 snpdb, column row
```

```
//ΓΙΑ ΠΙΝΑΚΕΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ ΜΕ ΔΙΑΧΩΡΙΣΜΟ ΜΙΑΣ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗΣ
```

bysort race_2 : tab gene

2.6.ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΟΥ ΣΥΜΠΕΡΙΕΛΗΦΘΗΚΑΝ ΣΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗ

2.6.1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Μια συστηματική ανασκόπηση επιχειρεί να συγκεντρώσει όλα τα στοιχεία που πληρούν προκαθορισμένα κριτήρια επιλεξιμότητας, προκειμένου να απαντήσει σε μια συγκεκριμένη ερώτηση της έρευνας. Χρησιμοποιεί συστηματικές μεθόδους, οι οποίες έχουν επιλεγεί με σκοπό την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων, παρέχοντας έτσι πιο αξιόπιστα ευρήματα από τα οποία μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα και αποφάσεις.

2.6.2. ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ

Πολλές συστηματικές ανασκοπήσεις περιέχουν μετα-αναλύσεις. Η μετα-ανάλυση είναι η χρήση στατιστικών μεθόδων με σκοπό τη ποσοτική ανασκόπηση και σύνθεση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από συσχετιζόμενες και ανεξάρτητες μελέτες μεταξύ τους. Περιλαμβάνει όλα τα βήματα της συστηματικής ανασκόπησης με δύο επιπλέον βήματα που αφορούν στη σύνθεση των δεδομένων και στην ερμηνεία του αποτελέσματος. Επίσης συμβάλλει στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των προβλημάτων που εμφανίζονται λόγω έλλειψης επαναληψιμότητας μεταξύ των ατομικών μελετών, καθώς αυξάνεται η στατιστική τους ισχύς και συνάμα βελτιστοποιεί την ικανότητα ανίχνευσης της συσχέτισης ή μη μιας γενετικής παραλλαγής με μια ασθένεια.

2.6.3. ΣΤΑΔΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟΥ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΣ

Το ερευνητικό ερώτημα πρέπει να είναι σαφές, επιστημονικά τεκμηριωμένο και κλινικά σημαντικό.

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΜΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα συγκεκριμένα κριτήρια αναφέρονται τόσο στα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων, στο είδος της παρέμβασης, στις μεθόδους σύγκρισης, στην έκβαση όσο και στο είδος των μελετών (κοορτές, ασθενών-μαρτύρων, συγχρονικές ή κλινικές δοκιμές).

ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Οι κυριότερες ηλεκτρονικές βάσεις όπου μπορεί να πραγματοποιηθεί αναζήτηση της βιβλιογραφίας για βιοϊατρικές μελέτες είναι οι παρακάτω:

- Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>),
- Scopus (<http://www.scopus.com/home.url>),
- Embase (<http://www.embase.com>),
- Cochrane Library (<http://www.cochrane.org>),
- CINAHL (<http://www.ebscohost.com/cinahl>).

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Μετά από τη συλλογή της βιβλιογραφίας ακολουθεί η αξιολόγηση των άρθρων βάσει κριτηρίων. Γίνεται αποτίμηση της μεθοδολογικής αρτιότητας των μελετών και επιλογή αυτών που απαντούν στο ερευνητικό ερώτημα.

ΚΑΤΑΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών καταγράφονται σε μια προσχεδιασμένη φόρμα ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση και η εκτίμηση του βαθμού ομοιότητας μεταξύ τους. Η εκτίμηση του βαθμού ομοιότητας περιγράφεται με τον όρο «εκτίμηση της ετερογένειας των μελετών».

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων είναι το αναγκαίο βήμα για να συνεχίσει κάποιος από τη συστηματική ανασκόπηση στη μετα-ανάλυση. Σε αυτό το στάδιο, ουσιαστικά συντίθενται όλα τα αποτελέσματα των υπαρχουσών μελετών για να δοθεί στους αναγνώστες ένα συγκεντρωτικό αποτέλεσμα.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Γίνεται η παρουσίαση των βασικών χαρακτηριστικών των μελετών σε πίνακα. Παρατίθεται ο ακριβής αριθμός των ανακτηθέντων άρθρων που προέκυψε κατά τη συστηματική αναζήτηση. Αν έχει πραγματοποιηθεί μετα-ανάλυση, τότε τα αποτελέσματα μπορούν να αποτυπωθούν σε γράφημα, το οποίο είναι ιδιαίτερα χρήσιμο γιατί παρέχει μια άμεση εκτίμηση αναφορικά με την ύπαρξη ή μη ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Το τελευταίο βήμα της όλης προσπάθειας αποτελεί η ερμηνεία των αποτελεσμάτων, καθώς και ο έλεγχος της συνέπειας του συμπεράσματος της μετα-ανάλυσης.

2.6.4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων των μελετών μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση μοντέλων σταθερών επιδράσεων (fixed effects) ή μοντέλων τυχαίων επιδράσεων (random effects). Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του συγκεντρωτικού αποτελέσματος (summary effect estimate) και θεωρείται ότι στα μοντέλα σταθερών επιδράσεων «η διαφορά –μεταξύ μελετών– οφείλεται σε τύχη και μόνο», ενώ στα μοντέλα τυχαίων επιδράσεων «η επίδραση της παρέμβασης είναι διαφορετική στον πληθυσμό κάθε μελέτης».

ΣΦΑΛΜΑΤΑ

Στα πιθανά σφάλματα που περιορίζουν την ισχύ των αποτελεσμάτων της μετα-ανάλυσης συγκαταλέγονται το σφάλμα δημοσίευσης (publication bias), το οποίο αναφέρεται στο γεγονός ότι οι μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να δημοσιευτούν και ενδέχεται η μετα-ανάλυση να περιλαμβάνει υπερβολικά πολλές «θετικές» μελέτες ενώ θα υποαντιπροσωπεύονται οι «αρνητικές».

ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ

Με τον όρο «στατιστική ετερογένεια των μελετών» δηλώνεται η μεταβλητότητα στο μέγεθος των εκτιμητών της επίδρασης της έκθεσης/θεραπείας, η οποία δεν

οφείλεται στο σφάλμα δειγματοληψίας. Στατιστικά, η ετερογένεια συνήθως ελέγχεται με το στατιστικό κριτήριο Q test (Cochran's Q statistic) [10].

2.7. ΕΥΡΥΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ (GWAS)

2.7.1. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

Στην γενετική επιδημιολογία, η GWAS είναι μια μελέτη πολλών κοινών γενετικών πολυμορφισμών στο DNA σε διαφορετικά άτομα για να διαπιστωθεί εάν κάποιος πολυμορφισμός συνδέεται με κάποια ασθένεια. Η GWAS εστιάζει συνήθως στη συσχέτιση μεταξύ μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) και διάφορων σοβαρών ασθενειών. Αυτές οι μελέτες συνήθως συγκρίνουν το DNA δύο ομάδων ανθρώπων: αυτών που έχουν την ασθένεια (cases –ασθενείς) και αυτών που είναι υγιείς για την νόσο των ασθενών (controls – μάρτυρες). Κάθε άτομο δίνει ένα δείγμα DNA, από το οποίο εκατομμύρια γενετικοί πολυμορφισμοί σαρώνονται με την χρήση μικροσυστοιχιών (microarrays). Εάν ο ένας τύπος του πολυμορφισμού (το ένα αλληλόμορφο) είναι πιο συχνός στους ασθενείς, τότε ο SNP λέγεται ότι «σχετίζεται» με την ασθένεια. Τέλος, οι GWAS εξετάζουν ολόκληρο το γονιδίωμα.

2.7.2. ΜΕΘΟΔΟΙ

Η πιο κοινή προσέγγιση των μελετών GWAS είναι η μέθοδος ασθενών-μαρτύρων. Οι γονότυποι όλων ατόμων κάθε ομάδας θα αναλυθούν για τους περισσότερους κοινούς γνωστούς SNPs. Για κάθε έναν από αυτούς τους SNPs εξετάζεται εάν η συχνότητα αλληλόμορφου έχει μεταβληθεί σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και στους υγιείς. Βασική μονάδα για να αναφερθεί το μέγεθος της επίδρασης είναι ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio). Το odds ratio στην GWAS είναι ο λόγος δύο πιθανοτήτων, της πιθανότητας να νοσούν από την ασθένεια τα άτομα που έχουν το συγκεκριμένο αλληλόμορφο και της πιθανότητας να νοσούν από την ασθένεια τα άτομα χωρίς να έχουν το συγκεκριμένο αλληλόμορφο. Όταν η συχνότητα αλληλόμορφου στην ομάδα των ασθενών (cases) είναι πολύ υψηλότερη από ότι στην ομάδα των υγιών (controls), ο λόγος πιθανοτήτων (odds ratio) θα είναι μεγαλύτερος από 1, και αντιστρόφως για χαμηλότερη συχνότητα αλληλόμορφου. Επιπροσθέτως, υπολογίζεται το P-value για τη σημασία του λόγου πιθανοτήτων με

ένα απλό χ-τετράγωνο τεστ. Βρίσκοντας σχετικούς λόγους συμπληρωματικών πιθανοτήτων που είναι σημαντικά διαφορετικοί του 1 είναι ο στόχος μιας GWAS μελέτης, γιατί αυτό δείχνει ότι ο SNP συνδέεται με τη νόσο.

2.8. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ (HUMAN GENOME EPIDEMIOLOGY NETWORK VENICE)

Τα κριτήρια VENICE αξιολογούν την συνολική επιδημιολογική αξιοπιστία στις γενετικές συσχετίσεις. Η συνολική επιδημιολογική αξιοπιστία αξιολογείται ως A (ισχυρή) εάν οι συσχετισμοί έχουν A και στα 3 κριτήρια, B (μέτρια) εάν λαμβάνουν το λιγότερο ένα B αλλά κανένα C και C (ασθενής) εάν λαμβάνουν ένα C σε οποιοδήποτε από τα 3 κριτήρια .

2.8.1. ΑΝΑΛΥΣΗ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ

➤ ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ (Amount of Evidence)

Υπολογίζεται ως ο αριθμός των υπολειπόμενων αλληλόμορφων (minor alleles). Για το μέγεθος του δείγματος σημειώνεται ο βαθμός A όταν ο συνολικός αριθμός των υπολειπόμενων αλληλόμορφων των ασθενών και του δείγματος μαρτύρων υπερβαίνει τα 1000, B όταν είναι μεταξύ 100 και 1000 και C όταν είναι λιγότερο από 100.

➤ ΣΥΝΕΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΠΑΝΑΛΗΨΙΜΟΤΗΤΑΣ (Replication)

Είναι η ετερογένεια μεταξύ των μελετών και μετράται ως I^2 . Ο βαθμός της ετερογένειας I^2 παίρνει τιμές από 0 έως 100.

- $I^2 < 25\%$ χαρακτηρίζεται ως βαθμός A
- Τιμές μεταξύ 25-50% ως B
- Τιμές άνω του 50% ως C

➤ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΣΦΑΛΜΑ (Protection from bias)

Δύο πιθανά σφάλματα αναγνωρίζονται ευρέως στις γενετικές συσχετίσεις ανάλυσης, τα οποία είναι η πληθυσμιακή διαστρωμάτωση (population stratification) και το λάθος του γονότυπου (genotyping error) [11].

2.9.ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΛΟΓΟΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ-ODDS RATIO

Ορίζεται ως η αναλογία των odds και αντιπροσωπεύει τα odds ένα γεγονός (ασθένεια) να συμβεί δεδομένης μιας συγκεκριμένης έκθεσης (πολυμορφισμός) προς τα odds το γεγονός αυτό να συμβεί με την απουσία της έκθεσης.

Ως Odd ορίζεται ο λόγος της πιθανότητας να συμβεί ένα γεγονός ή ένα ενδεχόμενο ως προς την πιθανότητα να μη συμβεί, δηλαδή $\frac{P(E)}{1-P(E)}$, όπου το E συμβολίζει το ενδεχόμενο.

Το odds ratio είναι κατάλληλο όταν και οι δύο μεταβλητές είναι δίτιμες ("yes or no") χρησιμοποιούνται συνήθως σε μελέτες ασθενών-μαρτύρων (case-control studies) και υπολογίζεται ως εξής :

	Outcome Status (ΓΕΓΟΝΟΣ)	
	+	-
Exposure Status (ΕΚΘΕΣΗ)		
+	a	b
-	c	d

a = Αριθμός εκτεθειμένων ασθενών (Number of exposed cases)

b = Αριθμός εκτεθειμένων υγιών (Number of exposed non-cases)

c = Αριθμός μη εκτεθειμένων ασθενών (Number of unexposed cases)

d = Αριθμός μη εκτεθειμένων υγιών (Number of unexposed non-cases)

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

$$OR = \frac{(n) \text{ exposed cases} / (n) \text{ unexposed cases}}{(n) \text{ exposed non-cases} / (n) \text{ unexposed non-cases}} = \frac{(n) \text{ exposed cases} * (n) \text{ unexposed cases}}{(n) \text{ exposed non-cases} * (n) \text{ unexposed non-cases}}$$

- **OR=1** Η έκθεση δεν επηρεάζει τα odds του γεγονότος, δηλαδή η πιθανότητα να αποκτήσουν την ασθένεια τα άτομα που φέρουν τον πολυμορφισμό είναι ίση με την πιθανότητα να την αποκτήσουν τα άτομα που δεν φέρουν τον πολυμορφισμό.

- **OR>1** Η έκθεση σχετίζεται με υψηλότερα odds του γεγονότος, δηλαδή η ομάδα των ατόμων που φέρουν τον πολυμορφισμό είναι περισσότερο πιθανό να αποκτήσουν την ασθένεια σε σχέση με τα άτομα που δεν τον έχουν.
- **OR<1** Η έκθεση σχετίζεται με χαμηλότερα odds του γεγονότος, δηλαδή τα άτομα που δεν έχουν τον πολυμορφισμό είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν την ασθένεια.

Το διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η ακρίβεια του Odds ratio. Ένα μεγάλο διάστημα εμπιστοσύνης δείχνει ένα χαμηλό επίπεδο ακρίβειας του Odds ratio, ενώ ένα μικρό διάστημα εμπιστοσύνης δείχνει μια υψηλότερη ακρίβεια [12].

2.10. ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ (RELATIVE RISK)

Ο σχετικός κίνδυνος (Relative Risk) είναι ο λόγος της πιθανότητας ενός γεγονότος στους εκτεθειμένους (exposed) προς την πιθανότητα του γεγονότος στους μη εκτεθειμένους (non-exposed). Ο σχετικός κίνδυνος συγκρίνει την συχνότητα ενός γεγονότος ανάμεσα σε ομάδες. Δηλαδή πόσες φορές περισσότερο (ή λιγότερο) πιθανό είναι σε ένα εκτεθειμένο άτομο να του συμβεί το γεγονός σε σχέση με το μη εκτεθειμένο.

Risk	Disease status	
	Present	Absent
Exposed	a	b
Non-exposed	c	d

$$RR = \frac{a/a+b}{c/c+d}$$

- **RR>1** Αυξημένος κίνδυνος του γεγονότος
- **RR=1** Δεν υπάρχει κίνδυνος του γεγονότος
- **RR<1** Μειωμένος κίνδυνος του γεγονότος

Στις ιατρικές και επιδημιολογικές μελέτες το OR (Odds Ratio) είναι ένα μέτρο που εφαρμόζεται συνήθως για να υπολογιστεί ο σχετικός κίνδυνος (Relative Risk) ή (Risk Ratio), το οποίο είναι ένα άμεσο μέτρο (direct measure), αν η έκθεση σε ένα παράγοντα (πολυμορφισμός) σχετίζεται με ένα γεγονός.

Ο τύπος μετατροπής του OR σε RR είναι ο εξής:
$$RR = \frac{odds\ ratio}{1 - risk_0 + risk_0 * odds\ ratio}$$
 όπου το risk0 είναι ο κίνδυνος του να συμβαίνει το γεγονός (ασθένεια) στην ομάδα ελέγχου ή στην ομάδα που δεν είναι εκτεθειμένη στον παράγοντα (πολυμορφισμός) [13].

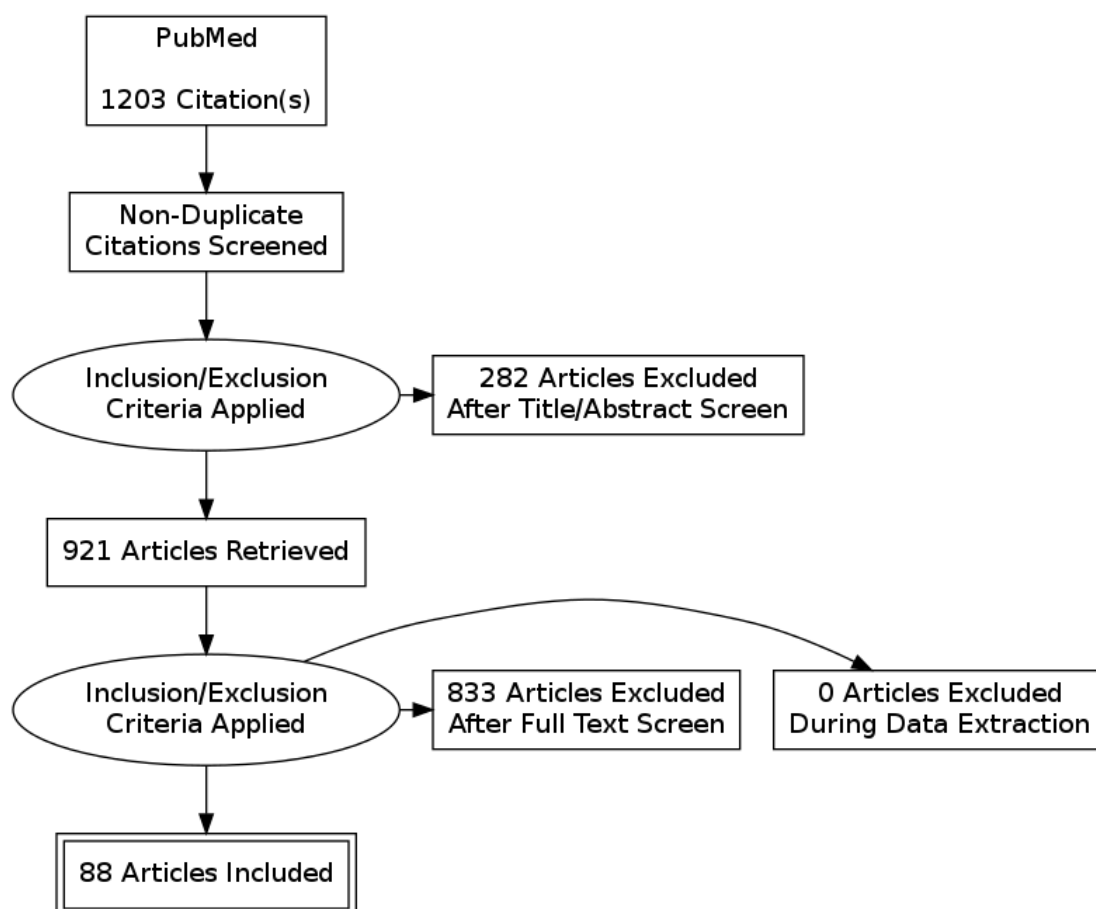
2.11. BIOCOMPENDIUM

Το Biocompendium είναι μια πλατφόρμα πειραματικής ανάλυσης δεδομένων, υψηλής απόδοσης. Συγκεκριμένα είναι σχεδιασμένο να λειτουργεί με μεγάλες λίστες γονιδίων ή πρωτεϊνών, για τις οποίες συλλέγει ένα ευρύ φάσμα βιολογικών πληροφοριών. Χρησιμοποιήθηκε για να βρεθεί η βιολογική διεργασία, το βιοχημικό μονοπάτι κατά KEGG και η αλληλεπίδραση μεταξύ πρωτεϊνών των γονιδίων που βρέθηκαν στην παρούσα πτυχιακή εργασία ότι έχουν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τους δύο τύπους του σακχαρώδη διαβήτη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ (Search results)

Από την λεπτομερή αναζήτηση άρθρων σχετικών με την ασθένειά μας στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed προέκυψαν 1203 άρθρα, από τα οποία έγιναν δεκτά τα 921 και απορρίφθηκαν τα 282 άρθρα, διότι αναφέρονταν σε άλλες ασθένειες ή ήταν μελέτες που δεν αφορούσαν τον άνθρωπο. Από αυτά τα 921 άρθρα, απορρίφθηκαν τα 833 άρθρα λόγω των υπόλοιπων κριτηρίων που έχουμε αναφέρει στο πρώτο στάδιο της συλλογής δεδομένων μας και έγιναν δεκτά τα **88 άρθρα**, τα οποία καταχωρήθηκαν στο excel μας.



Εικόνα 1: Μέθοδος για την επιλογή των άρθρων και των μελετών.

Από αυτά τα 88 άρθρα, τα **οχτώ** αφορούσαν τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και τα υπόλοιπα **ογδόντα** τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

3.2.ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

3.2.1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ Ι

3.2.1.1. ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Όλες οι μελέτες , οι οποίες αφορούσαν τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι ήταν μετα-αναλύσεις.

Πίνακας 2: Ταξινόμηση μελετών για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

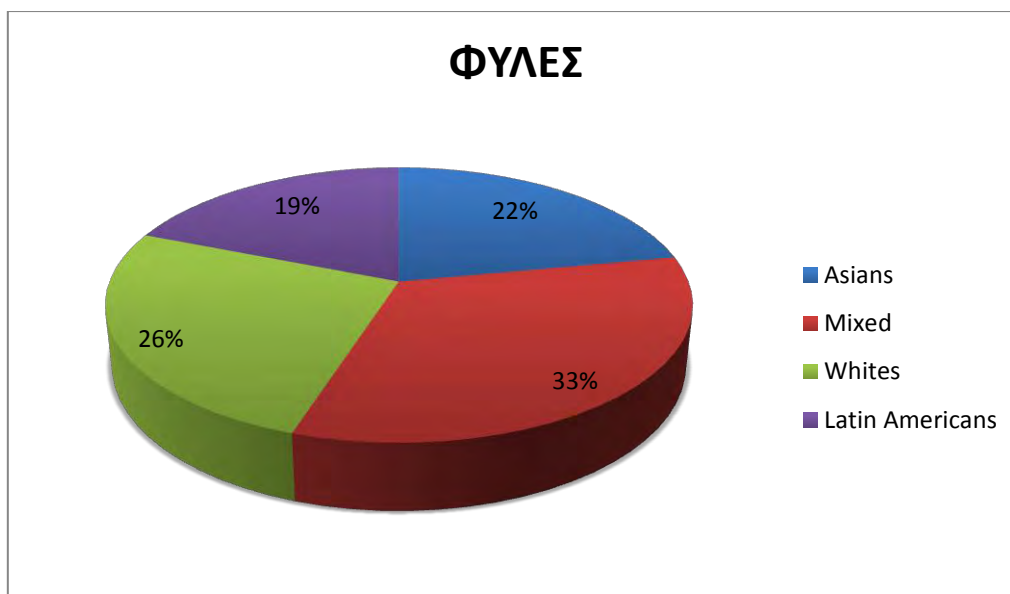
ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ Ι		
31 Μετα-αναλύσεις	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (Cases)	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΑΡΤΥΡΩΝ (Controls)
	54.209	69.856

3.2.1.2. ΦΥΛΕΣ

Από τις 31 μελέτες για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι καταχωρήθηκαν οχτώ μελέτες που αφορούσαν τους Λατινοαμερικάνους, έξι τους Λευκούς, επτά τους Ασιάτες και δέκα τους μεικτούς πληθυσμούς.

Πίνακας 2.1: Ταξινόμηση των μελετών στις φυλές για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

ΦΥΛΕΣ	ΜΕΛΕΤΕΣ
ΛΑΤΙΝΟΑΜΕΡΙΚΑΝΟΙ	8
ΛΕΥΚΟΙ	6
ΑΣΙΑΤΕΣ	7
ΜΕΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ	10



Εικόνα 2.3: Ποσοστιαία κατανομή των φυλών στις μελέτες για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

Πίνακας 2.4: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα τις φυλές στα γονίδια, τα οποία παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΦΥΛΕΣ			
	ΑΣΙΑΤΕΣ	ΛΕΥΚΟΙ	ΛΑΤΙΝΟΑΜΕΡΙΚΑΝΟΙ	ΜΕΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ
TNF	1			1
SUMO4	2	2		2
PTPN22		2		1
VDR	2			2
CTLA4	2	2		4
HLA class II			8	
ΣΥΝΟΛΟ	7	6	8	10

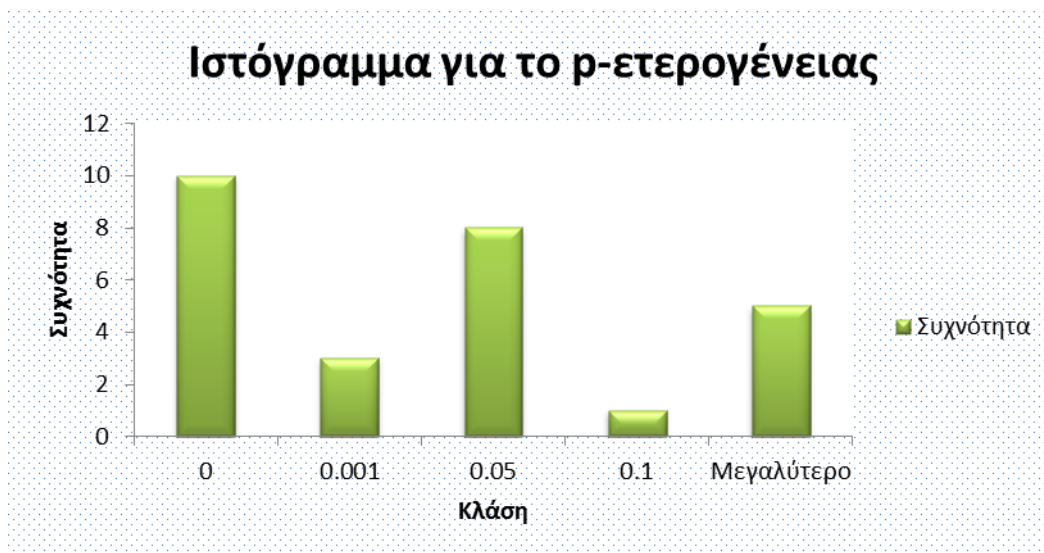
3.2.1.3. ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ

Από τις 31 μελέτες που αφορούσαν τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, οι 6 μελέτες είχαν στατιστικά μη σημαντική ετερογένεια σύμφωνα με το p -ετερογένειας και οι υπόλοιπες 25 μελέτες

είχαν στατιστικά σημαντική ετερογένεια. Επίσης σύμφωνα με τον δείκτη ετερογένειας I^2 , ο οποίος περιγράφει το ποσοστό της ετερογένειας μεταξύ των επιμέρους μελετών και παίρνει τιμές από 0-100%. Όταν το I^2 είναι μικρότερο από 25% υπάρχει πολύ μικρή ή καθόλου ετερογένεια. Ένα $I^2 > 50\%$ δηλώνει ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στις μελέτες και τιμές $> 75\%$ δείχνουν πολύ μεγάλη ετερογένεια. Σύμφωνα με το ιστόγραμμα του δείκτη ετερογένειας I^2 , οι 16 μελέτες είχαν δείκτη ετερογένειας $I^2 > 75\%$ και συνεπώς πολύ μεγάλη ετερογένεια στις μελέτες. Επίσης δύο μελέτες είχαν δείκτη ετερογένειας I^2 μικρότερο από 25%, δηλαδή υπήρξε ελάχιστη ετερογένεια. Τέλος, μόνο 12 μελέτες περιείχαν το Q του Cochrane, το οποίο είναι ένα μέτρο εκτίμησης της ετερογένειας και είναι χρήσιμο μόνο για τον έλεγχο της ύπαρξης της ετερογένειας, αλλά όχι για τον υπολογισμό της έκτασης της ετερογένειας. Από τις 31 μελέτες που αφορούσαν τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, για το p-ετερογένειας βρέθηκαν μόνο τέσσερις τιμές από το 0.00001 μέχρι το 0.01, για το Q δεν βρέθηκε καμία τιμή και για το I^2 βρέθηκαν τρεις τιμές μεγαλύτερες του 50% και μία τιμή στο 0%. Τέλος, στο υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας δεν βρέθηκαν καμία τιμή για κάποιο από τα μέτρα εκτίμησης της ετερογένειας.

Πίνακας 3: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα το μέτρο εκτίμησης της ετερογένειας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

<u>ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ</u>	<u>ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΛΕΤΩΝ</u>
<u>p-heterogeneity</u>	<u>27</u>
<u>I^2</u>	<u>18</u>
<u>Q</u>	<u>12</u>



Εικόνα 3.1: Κατανομή του p -value για την ετερογένεια στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.



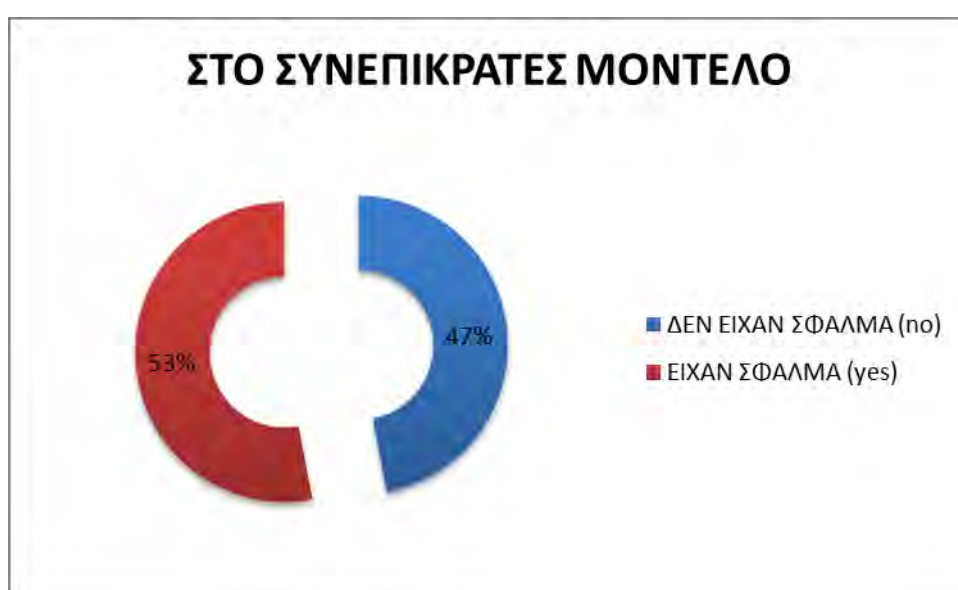
Εικόνα 3.2: Κατανομή του δείκτη ετερογένειας I^2 στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

3.2.1.4. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

Το συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης αναφέρεται στο γεγονός ότι οι μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να δημοσιευτούν. Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται πόσες μελέτες ανέφεραν την ύπαρξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι και διαχωρίζονται ανάλογα το μοντέλο κληρονομικότητας.

Πίνακας 4: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα την ύπαρξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης στα τρία μοντέλα κληρονομικότητας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ	ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	
	ΝΑΙ	ΟΧΙ
ΣΥΝΕΠΙΚΡΑΤΕΣ	8	7
ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ		5
ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ		3

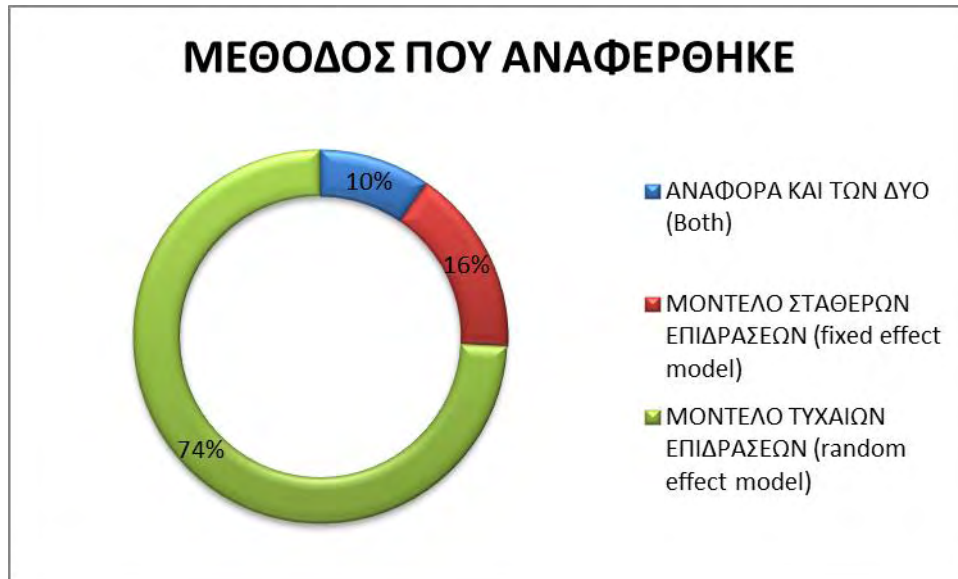


Εικόνα 4.1: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα την ύπαρξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης στο συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

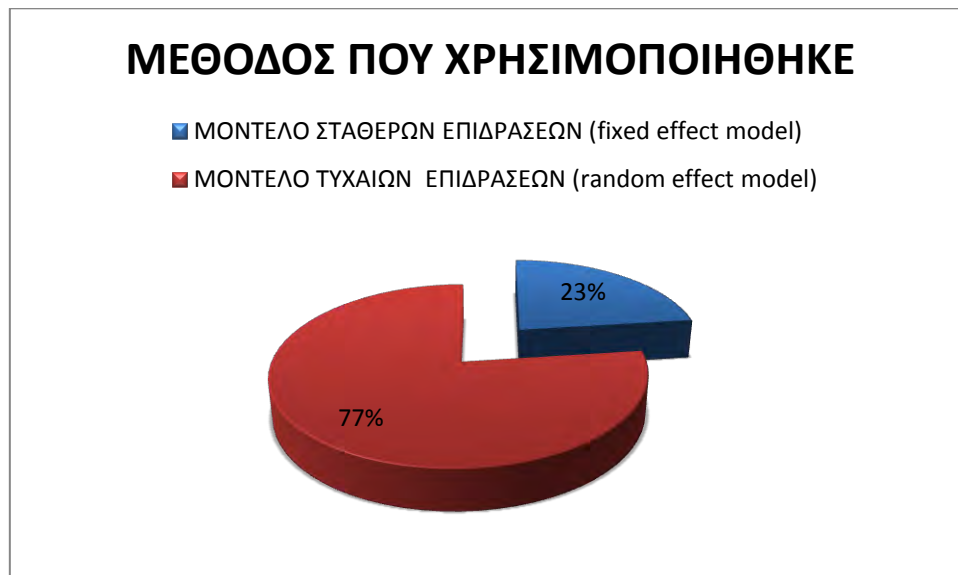
3.2.1.5. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Στην εικόνα 5 φαίνεται ότι οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων και ελάχιστες μελέτες χρησιμοποίησαν και τα δύο μοντέλα. Επίσης στην εικόνα 5.1 φαίνεται ποιο στατιστικό μοντέλο επιλέχθηκε τελικά να καταχωρηθεί, δηλαδή αν σε μία μελέτη υπήρχαν και τα δύο μοντέλα, δηλαδή και το μοντέλο σταθερών επιδράσεων και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (fixed and random effect model), τότε επιλέχθηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effect model), εάν το P-value της ετερογένειας ήταν στατιστικά μη σημαντικό. Είναι

προφανές και σε αυτό το τομεόγραμμα (pie chart) ότι για τις περισσότερες μελέτες καταχωρήθηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων .



Εικόνα 5: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα την στατιστική μέθοδο που αναφέρθηκε στις μελέτες για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.



Εικόνα 5.1: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα την στατιστική μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

3.2.1.6. ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ

Στην εικόνα 6 φαίνεται πόσες μελέτες περιείχαν γονίδια με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι ανάλογα το μοντέλο κληρονομικότητας. Εξάγεται το συμπέρασμα λοιπόν ότι δεν υπήρχαν γονίδια στο υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας, αλλά κυρίως στο συνεπικρατές και στο επικρατές μοντέλο.



Εικόνα 6: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα το μοντέλο κληρονομικότητας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

Πίνακας 6.1: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα το μοντέλο κληρονομικότητας στα γονίδια, τα οποία παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ		
	ΣΥΝΕΠΙΚΡΑΤΕΣ	ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ	ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ
TNF	2		
SUMO4	3	3	
PTPN22	3		
VDR	2	2	
CTLA4	8		
HLA class II	8		

3.2.1.7. ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ

Από τον παρακάτω πίνακα συμπεραίνεται ότι τα περισσότερα γονίδια, δηλαδή τρία από τα έξι γονίδια, για τα οποία παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι, βρέθηκαν στο χρωμόσωμα 6 .

Πίνακας 7: Κατανομή των γονιδίων στα χρωμοσώματα για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ			
	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 1	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 2	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 6	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 12
TNF			1	
SUMO4			1	
PTPN22	1			
VDR				1
CTLA4		1		
HLA			1	
Σύνολο	1	1	3	1

Πίνακας 7.1: Κατανομή των γονιδιακών πολυμορφισμών (SNPDB) στα χρωμοσώματα για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

SNPDB	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ			
	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 1	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 2	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 6	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 12
rs1800629			1	
rs237025			1	
rs2476601	1			
rs1544410				1
rs231775		1		
rs3087243		1		
Σύνολο	1	2	2	1

3.2.1.8. ΓΟΝΙΔΙΑ

Παρατηρήθηκαν **6 γονίδια και 6 πολυμορφισμοί**, τα οποία έχουν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

Πίνακας 8: Τα γονίδια και οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί που παρατηρήθηκαν με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

GENE	SNP	SNPDB
TNF	TNF 308	rs1800629
SUMO4	M55V (A163G)	rs237025
PTPN22	C[+1858]T	rs2476601
VDR	BsmI	rs1544410
CTLA4	A[+49]G	rs231775
	CT60A/G	rs3087243
HLA Class II (DRB1*0405-DQB1*302)		
HLA Class II (DRB1*301-DQA1*0501-DQB1*0201)		
HLA Class II (DRB1*0401-DQB1*302)		
HLA Class II (DQB1*302)		
HLA Class II (DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302)		
HLA Class II (DQB1*0201)		
HLA Class II (DQA1*0501)		
HLA Class II (DQA1*0301)		

Πίνακας 8.1.α : Συνολικός αριθμός στατιστικά σημαντικών γονιδίων και γονιδιακών πολυμορφισμών στις φυλές για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

ΦΥΛΕΣ	ΓΟΝΙΔΙΑ	SNP
ΑΣΙΑΤΕΣ	4	5
ΛΕΥΚΟΙ	3	4
ΛΑΤΙΝΟΑΜΕΡΙΚΑΝΟΙ	1	
ΜΕΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ	5	6

Πίνακας 8.1.β: Κατανομή των γονιδίων στις φυλές για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

ΓΟΝΙΔΙΑ	ΦΥΛΕΣ			
	ΑΣΙΑΤΕΣ	ΛΕΥΚΟΙ	ΛΑΤΙΝΟΑΜΕΡΙΚΑΝΟΙ	ΜΕΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ
TNF	1			1
SUMO4	1	1		1

PTPN22		1		1
VDR	1			1
CTLA4	1	1		1
HLA			1	
Σύνολο	4	3	1	5

Από τον παραπάνω πίνακα συμπεραίνεται ότι τα πέντε από τα έξι γονίδια μας, εκτός του HLA, αφορούσαν μεικτούς πληθυσμούς και τα τέσσερα αφορούσαν Ασιάτες. Πιο συγκεκριμένα το HLA βρέθηκε ότι έχει γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι μόνο στους Λατινοαμερικάνους και το PTPN22 στους Λευκούς και σε μεικτούς πληθυσμούς. Επίσης παρατηρήθηκε ότι το γονίδιο TNF έχει σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στους Ασιάτες, αλλά και σε μεικτούς πληθυσμούς. Τέλος τα γονίδια SUMO4 και CTLA4 παρατηρήθηκαν στους Ασιάτες, στους Λευκούς και στους μεικτούς πληθυσμούς.

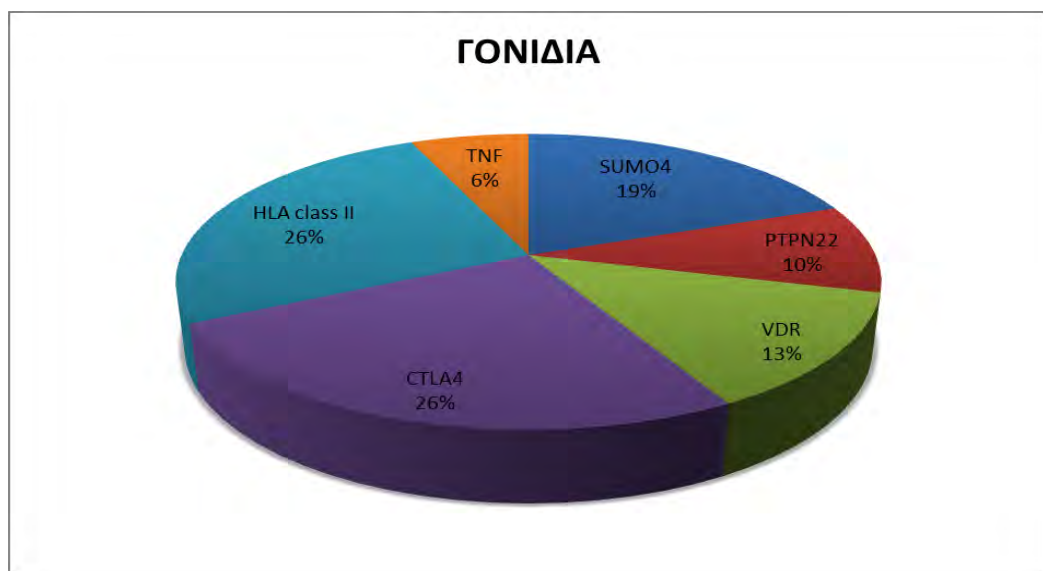
Πίνακας 8.2: Κατανομή των γονιδιακών πολυμορφισμών (SNPDB) στις φυλές για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

SNP	ΦΥΛΕΣ			
	ΑΣΙΑΤΕΣ	ΛΕΥΚΟΙ	ΛΑΤΙΝΟΑΜΕΡΙΚΑΝΟΙ	ΜΕΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ
rs1800629	1			1
rs237025	1	1		1
rs2476601		1		1
rs1544410	1			1
rs231775	1	1		1
rs3087243	1	1		1
Σύνολο	5	4		6

Πίνακας 8.3: Κατανομή των γονιδίων στα τρία μοντέλα κληρονομικότητας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ			
	ΣΥΝΕΠΙΚΡΑΤΕΣ	ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ	ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ
	SUMO4		
	TNF	SUMO4	
	PTPN22		

	VDR		
	CTLA4	VDR	
	HLA class II		
ΣΥΝΟΛΟ	6	2	



Εικόνα 8.4: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα τα γονίδια, τα οποία διερευνήθηκαν ότι έχουν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

3.2.1.9. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΛΟΓΟΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ-ODDS RATIO

Στην εικόνα 9 φαίνεται ένα ιστόγραμμα με τις τιμές των σχετικών λόγων συμπληρωματικών πιθανοτήτων για τα γονίδια, για τα οποία παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας και στην εικόνα 9.4 στο επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά γονίδια στο υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας. Τέλος, δημιουργήθηκαν ιστογράμματα για τα κάτω και άνω όρια του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των σχετικών λόγων συμπληρωματικών πιθανοτήτων για τα δύο μοντέλα κληρονομικότητας.



Εικόνα 9: Κατανομή των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο συνεπικρατές μοντέλο.



Εικόνα 9.1: Κατανομή των τροποποιημένων Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο συνεπικρατές μοντέλο.



Εικόνα 9.2: Κατανομή των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο συνεπικρατές μοντέλο.



Εικόνα 9.3: Κατανομή των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο συνεπικρατές μοντέλο.



Εικόνα 9.4: Κατανομή των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο επικρατές μοντέλο.



Εικόνα 9.5: Κατανομή των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο επικρατές μοντέλο.



Εικόνα 9.6: Κατανομή των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο επικρατές μοντέλο.



Εικόνα 9.7: Κατανομή των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι ανεξαρτήτως μοντέλου κληρονομικότητας.

Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζεται ο σχετικός κίνδυνος, ο συνολικός κίνδυνος, ο συνολικός λόγος πιθανοτήτων, η συνολική συχνότητα αλληλόμορφου κινδύνου και ο επιπολασμός για τα γονίδια που διερευνήθηκαν από τις μελέτες μας ότι έχουν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι. Το risk0 ή αλλιώς ο επιπολασμός βρέθηκαν από τα στατιστικά στοιχεία που διαθέτει η **American Diabetes Association**.

3.2.1.10. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ADA



Σακχαρώδης διαβήτης ανά φυλή/εθνικότητα

Μερικές φυλές έχουν υψηλότερο ρίσκο να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και αυτή η ασθένεια είναι πιο κοινή στους Αφροαμερικάνους, Λατίνους, Ιθαγενείς Αμερικάνους και Αμερικάνους ασιατικής καταγωγής.

Επιπολασμός (Prevalence): Το έτος 2012, 29.1 εκατομμύρια Αμερικάνοι, ή 9.3% του πληθυσμού, έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης έχουμε ότι:

- 7.6% για τους Λευκούς μη ισπανικής προέλευσης (non-Hispanic Whites)
- 9.0% για τους Ασιάτες (Asians)
- 13.2% για τους Έγχρωμους (Blacks)
- 15.9% για τους Ινδιάνους (Indians/Alaskan Natives)

Η συνολική συχνότητα αλληλόμορφου κινδύνου, δηλαδή η πιθανότητα να έχει ένα άτομο τα γονίδια που παρατηρήθηκαν ότι συνδέονται με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, υπολογίστηκε ως το συνολικό γινόμενο των συχνοτήτων αλληλόμορφων κινδύνου. Ο συνολικός λόγος πιθανοτήτων υπολογίστηκε ως το γινόμενο των λόγων πιθανοτήτων των στατιστικά σημαντικών γονιδίων. Ο σχετικός κίνδυνος υπολογίστηκε με τον τύπο μετατροπής του Odds Ratio σε Risk Ratio και ο τελικός κίνδυνος υπολογίστηκε με τον εξής τύπο:

Συνολικός κίνδυνος = Επιπολασμός * Σχετικός κίνδυνος

(OVERALL RISK = RISK₀ * RELATIVE RISK)

Πίνακας 10: Ο επιπολασμός, τα γονίδια, η συνολική συχνότητα αλληλόμορφου κινδύνου, ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, ο σχετικός κίνδυνος και ο συνολικός κίνδυνος ανά κατηγορία πληθυσμού για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ I						
ΦΥΛΕΣ	R ₀	ΓΟΝΙΔΙΑ	RAF _c	OR _c	RR	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ Ι						
ΑΣΙΑΤΕΣ	9.0%	4	$6.55 \cdot 10^{-3}$	13.93	6.44	57.96%
ΛΕΥΚΟΙ	7.6%	3	$1.25 \cdot 10^{-1}$	3.31	2.82	21.43%
ΜΕΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ	9.3%	4	$4.07 \cdot 10^{-3}$	4.52	3.41	31.71%

3.2.1.11. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ BIOCOMPENDIUM

Πίνακας 10.1: Η βιολογική διεργασία των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι σύμφωνα με το Biocompendium.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΓΟΝΙΔΙΩΝ		
IMMUNE RESPONSE	APOPTOSIS	INFLAMMATORY RESPONSE

Πίνακας 10.2: Τα βιοχημικά μονοπάτια κατά KEGG των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι σύμφωνα με το Biocompendium.

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΚΑΤΑ KEGG	ΓΟΝΙΔΙΑ
DIABETES MELLITUS TYPE II	TNF
ASTHMA	TNF
AUTOIMMUNE THYROID DISEASE	CTLA4
ADIPOCYTOKINE SIGNALING PATHWAY	TNF
T CELL RECEPTOR SIGNALING PATHWAY	CTLA4
	TNF

3.2.1.12. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ GENE ONTOLOGY CONSORTIUM

Πίνακας 10.3: Η βιολογική διεργασία των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι σύμφωνα με το Gene Ontology Consortium.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

Regulation of calcidiol 1-monooxygenase activity

Regulation of vitamin D biosynthetic process

Regulation of vitamin metabolic process

Positive regulation of epidermis development

Πίνακας 10.3: Η μοριακή λειτουργία των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι σύμφωνα με το Gene Ontology Consortium.

ΜΟΡΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

Transcription regulatory region DNA binding

D3 vitamins binding

Calcitriol binding

Tumor necrosis factor receptor superfamily binding

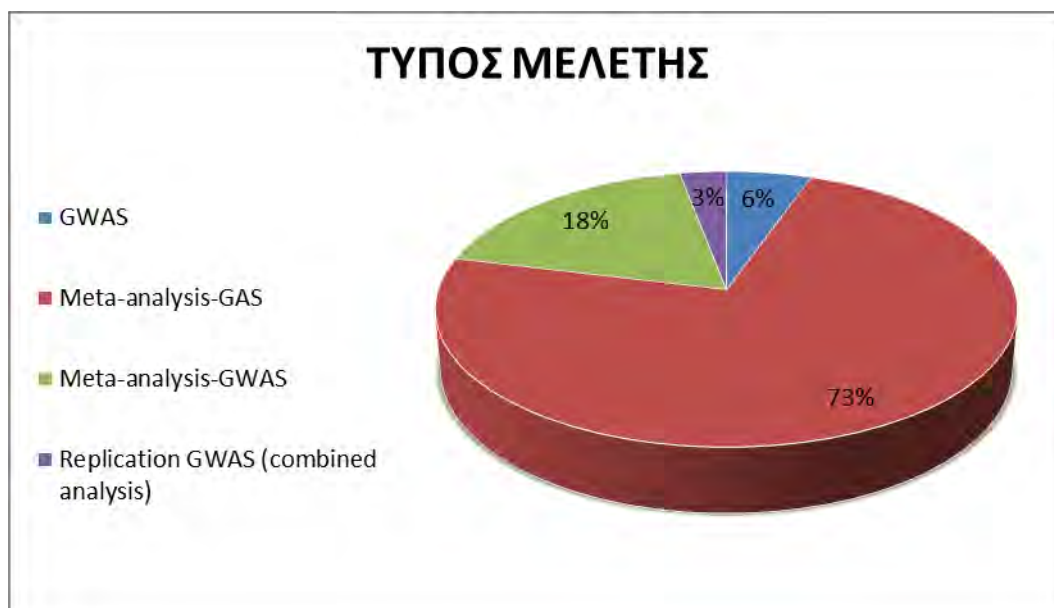
3.2.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ ΙΙ

3.2.2.1. ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Οι περισσότερες μελέτες, οι οποίες αφορούσαν τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ ήταν μετα-αναλύσεις μελετών ασθενών-μαρτύρων ή μετα-αναλύσεις ευρυγονιδιωματικών αναλύσεων συσχέτισης. Οι υπόλοιπες μελέτες ήταν κυρίως ευρυγονιδιωματικές αναλύσεις συσχέτισης (GWAS).

Πίνακας 1: Ταξινόμηση των μελετών για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ.

ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ ΙΙ	Freq.
GWAS	11
Meta-analysis-GAS	149
Meta-analysis-GWAS	37
Replication GWAS(combined analysis)	6
Total	203



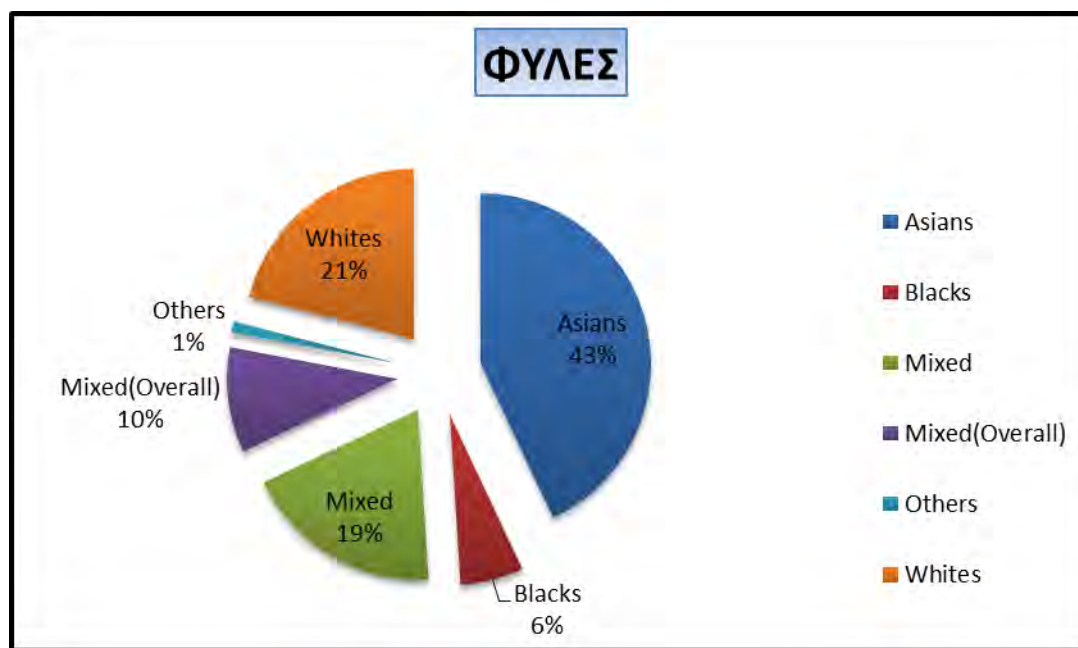
Εικόνα 1.1: Ταξινόμηση των μελετών για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Πίνακας 1.1.α: Συνολικός αριθμός των ασθενών και μαρτύρων των μελετών για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ (Cases)	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΑΡΤΥΡΩΝ (Controls)
1.690.334	2.535.167

3.2.2.2. ΦΥΛΕΣ

Από τις 203 μελέτες για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II το μεγαλύτερο ποσοστό, δηλαδή το 43% των μελετών, αφορούσε τους Ασιάτες (Asians) και το 21% τους Λευκούς (Whites). Επίσης το 10% αφορούσε μεικτούς πληθυσμούς (Mixed populations), το 6% τους Έγχρωμους (Blacks) και το 1% άλλους πληθυσμούς (Other populations).



Εικόνα 1.2: Ταξινόμηση των φυλών στις μελέτες για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

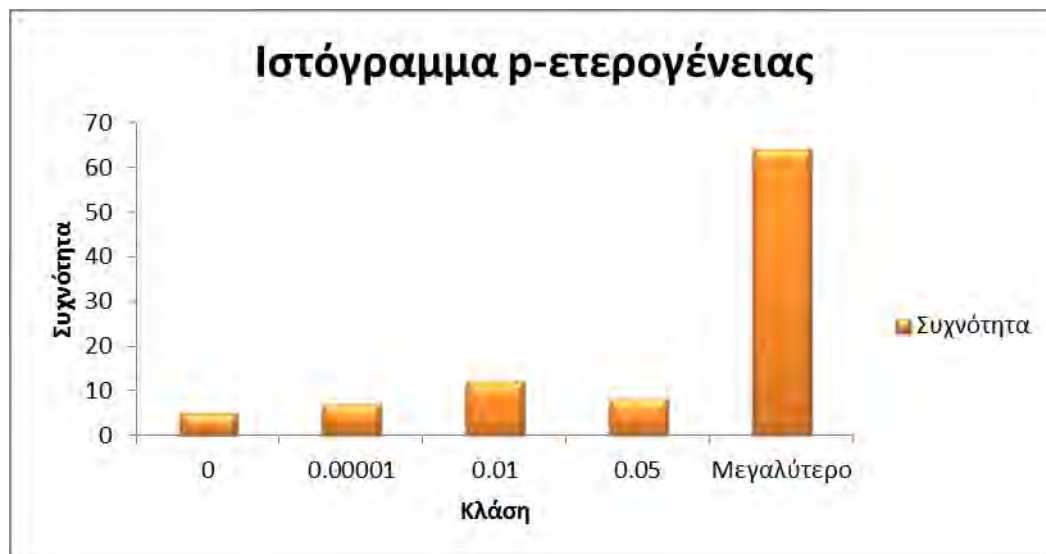
Πίνακας 1.2.α: Ταξινόμηση των μελετών στις φυλές για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

ΦΥΛΕΣ	Meta-analysis-GAS	Meta-analysis-GWAS	GWAS	Replication GWAS	Data		ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΛΕΤΩΝ
<u>ΑΣΙΑΤΕΣ</u>	64	10	6	6	YES	NO	86
					10	69	
<u>ΛΕΥΚΟΙ</u>	30	12	0	0	YES	NO	42
					2	40	
<u>ΕΓΧΡΩΜΟΙ</u>	2	5	5	0	YES	NO	12
					0	12	
<u>ΜΕΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ</u>	48	10	0	0	YES	NO	58
					6	52	

3.2.2.3. ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ

Πίνακας 2: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα το μέτρο εκτίμησης της ετερογένειας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

<u>ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ</u>	<u>ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΛΕΤΩΝ</u>			
<u><i>p</i>-heterogeneity</u>	<u>ΣΥΝΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ</u>	<u>ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ</u>	<u>ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ</u>	<u>ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ</u>
	96	30	28	<u>154</u>
<u><i>I</i>²</u>	<u>ΣΥΝΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ</u>	<u>ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ</u>	<u>ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ</u>	<u>ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ</u>
	99	8	6	<u>114</u>
<u><i>Q</i></u>	<u>ΣΥΝΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ</u>	<u>ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ</u>	<u>ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ</u>	<u>ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ</u>
	9	0	0	<u>9</u>



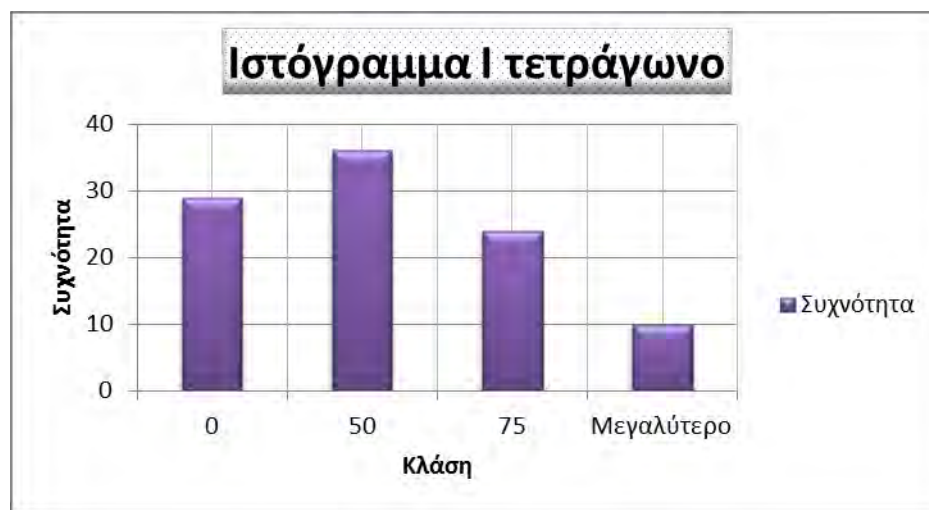
Εικόνα 3: Κατανομή του *p*-value για την ετερογένεια στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.



Εικόνα 3.1: Κατανομή του p -value για την ετερογένεια στο επικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.



Εικόνα 3.2: Κατανομή του p -value για την ετερογένεια στο υπολειπόμενο μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II



Εικόνα 3.3: Κατανομή του δείκτη ετερογένειας I^2 στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

3.2.2.4. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

Πίνακας 4: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα την ύπαρξη συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης στα τρία μοντέλα κληρονομικότητας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ	ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΣΦΑΛΜΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ		
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΣΥΝΕΠΙΚΡΑΤΕΣ		24	
ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ		59	
ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ		57	

3.2.2.5. ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗΣ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Πίνακας 5: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα την διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης στα τρία μοντέλα κληρονομικότητας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ	ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΗ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗ		
	ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΣΥΝΕΠΙΚΡΑΤΕΣ	11		
ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ	3		
ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ	3		

3.2.2.6. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Στην εικόνα 6 φαίνεται ότι οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποίησαν το μοντέλο σταθερών επιδράσεων και ελάχιστες μελέτες χρησιμοποίησαν και τα δύο μοντέλα. Επίσης στην εικόνα 6.2 φαίνεται ποιο στατιστικό μοντέλο επιλέχθηκε τελικά να καταχωρηθεί, δηλαδή αν σε μία μελέτη υπήρχαν και τα δύο μοντέλα, δηλαδή και το μοντέλο σταθερών επιδράσεων και το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (fixed and random effect model) , τότε επιλέχθηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed effect model), εάν το P-value της ετερογένειας ήταν στατιστικά μη σημαντικό. Είναι προφανές σε αυτό το τομεόγραμμα ότι για τις περισσότερες μελέτες καταχωρήθηκε το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων .

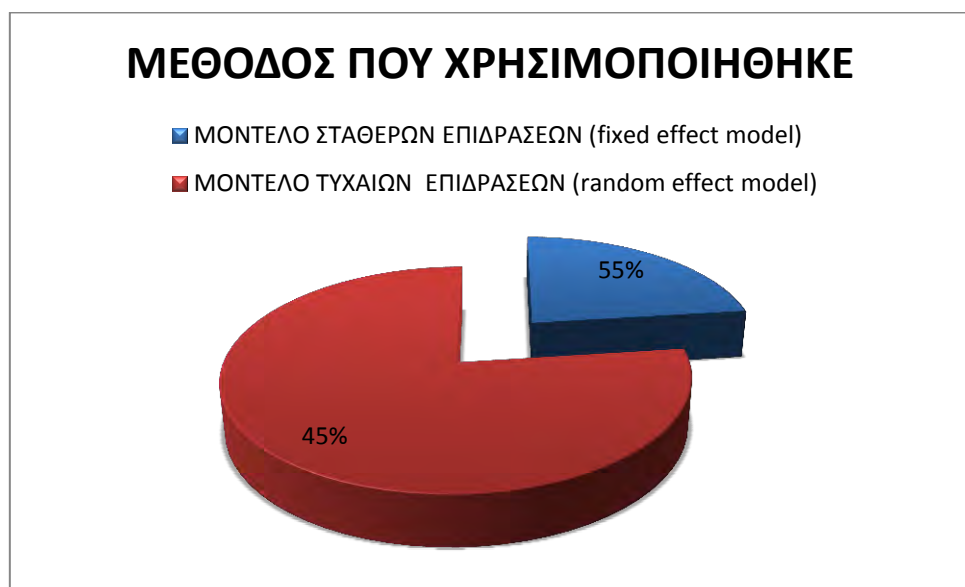


Εικόνα 6: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα την στατιστική μέθοδο που αναφέρθηκε στις μελέτες για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Πίνακας 6.1: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα την στατιστική μέθοδο που αναφέρθηκε στις φυλές για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

ΦΥΛΕΣ	ΑΝΑΦΟΡΑ ΚΑΙ ΤΩΝ ΔΥΟ ΜΟΝΤΕΛΩΝ	ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ	ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ
ΑΣΙΑΤΕΣ	6	45	35

ΛΕΥΚΟΙ	2	26	14
ΕΓΧΡΩΜΟΙ	0	10	2
ΜΕΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ	9	21	28



Εικόνα 6.2: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα την στατιστική μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε στις μελέτες για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Πίνακας 6.3: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα την στατιστική μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε στις φυλές για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

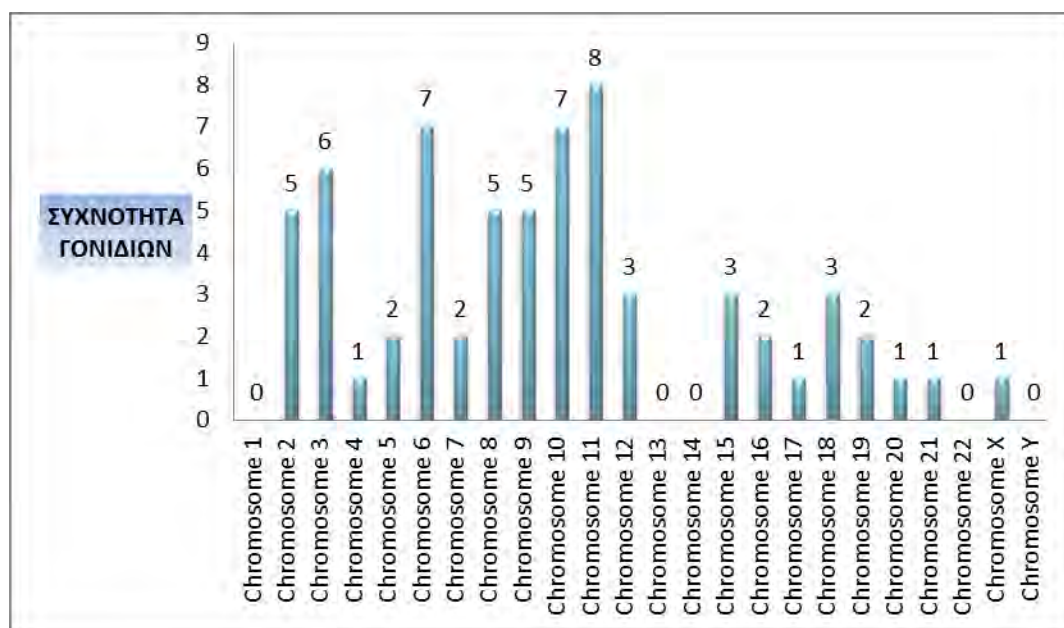
ΦΥΛΕΣ	ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ	ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ
ΑΣΙΑΤΕΣ	51	35
ΛΕΥΚΟΙ	28	14
ΕΓΧΡΩΜΟΙ	10	2
ΜΕΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ	23	35

3.2.2.7. ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ

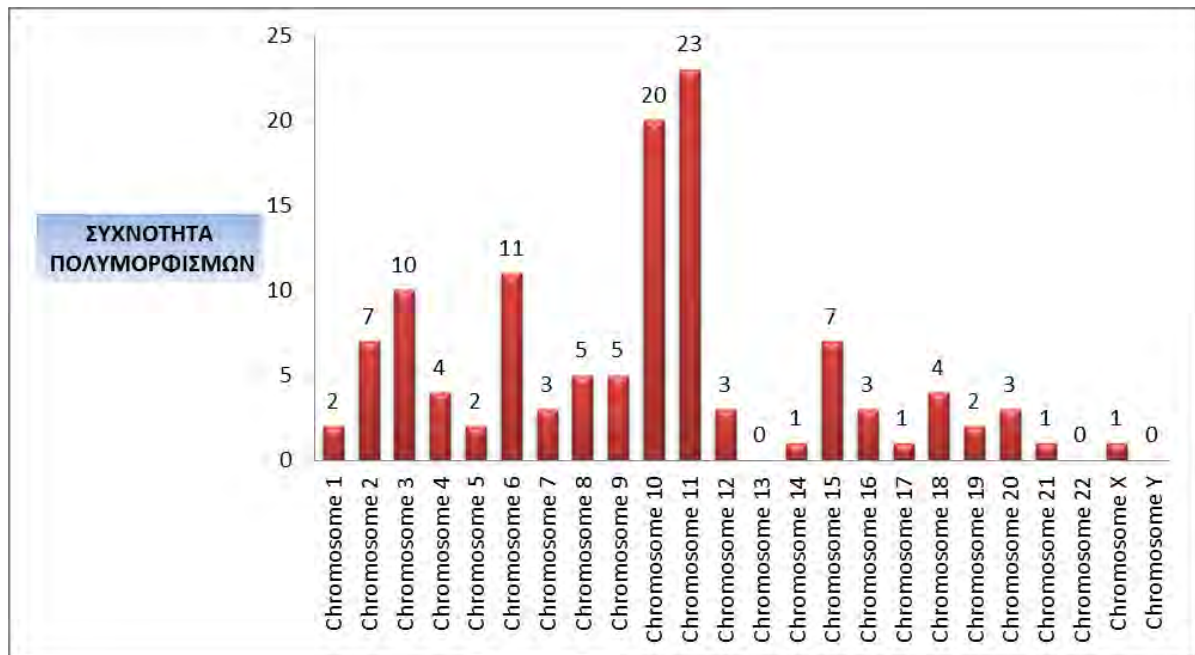


Εικόνα 7: Ταξινόμηση των μελετών ανάλογα το μοντέλο κληρονομικότητας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

3.2.2.8. ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ



Εικόνα 8: Κατανομή των γονιδίων στα χρωμοσώματα για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.



Εικόνα 8.1: Κατανομή των γονιδιακών πολυμορφισμών (SNPDB) στα χρωμοσώματα για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

3.2.2.9. ΓΟΝΙΔΙΑ

Παρατηρήθηκαν **73 γονίδια και 120 μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί** με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Από αυτά τα 73 γονίδια, το **VDR** και το **SUMO4** βρέθηκαν ότι συσχετίζονται γενετικά και με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I. Τέλος, οι διαμεσογονιδιακές περιοχές (intergenic regions) είναι αλληλουχίες μη μεταγραφόμενου DNA και βρίσκονται ανάμεσα σε γονίδια.

Πίνακας 9: Τα γονίδια και οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί που παρατηρήθηκαν με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

GENE	SNPDB
ACE	rs4340
ADCY5	rs11708067
ADIPOQ	rs2241766
	rs1501299
ADRA2A	rs553668
ADRB3	rs4994
ANK1	rs516946

GENE	SNPDB
	rs515071
ANKRD55	rs459193
AP3S2	rs2028299
BCAR1	rs7202877
BCL11A	rs243021
C6orf57	rs1048886
CDKAL1	rs10440833

GENE	SNPDB
	rs7756992
	rs7754840
	rs10946398
	rs9295474
CDKN2A/B	rs10811661
CENTD2	rs1552224
CHCHD9	rs13292136
CILP2	rs10401969
DUSP9	rs5945326
ENPP1	rs1044498
EXT2	rs3740878
	rs11037909
	rs1113132
FTO	rs8050136
	rs9939609
GCKR	rs780094
GLIS3	rs7041847
GRB14	rs13389219
	rs3923113
GRK5	rs10886471
HFE	rs1799945
HHEX	rs1111875
	rs5015480
	rs7923837
	rs1111875
	rs1111875
	rs7923837
HMG20A	rs7178572
	rs7177055
	rs7119
HMGA2	rs1531343
HNF1A	rs7957197
HNF4A	rs6017317

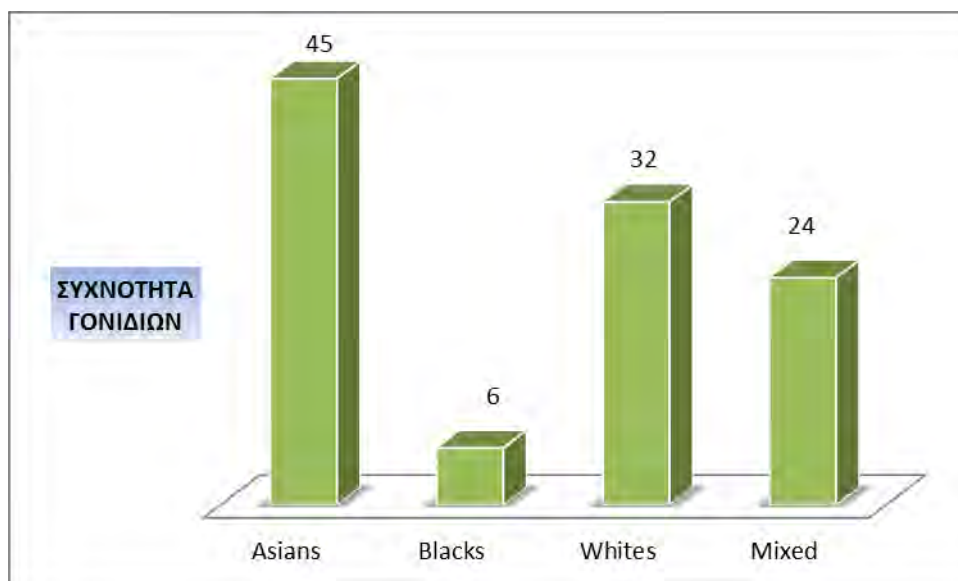
GENE	SNPDB
	rs1800961
	rs4812829
HUNK	rs2833610
IFG2BP2	rs4402960
	rs1470579
IGF2BP2	rs4402960
IRS1	rs2943641
JAZF1	rs864745
KCNJ11	rs5219
	rs5218
	rs5210
	rs5215
	rs5219
KCNK16	rs1535500
KCNQ1	rs231362
	rs2237892
	rs2237982
	rs2237987
	rs2237895
	rs2237895
KIF11	rs6583826
KLF14	rs972283
KLHDC5	rs10842994
LAMA1	rs8090011
MAEA	rs6815464
MC4R	rs12970134
	rs17782313
MCP-1	rs1026611
MGC21675	rs7656416
MTNR1B	rs2166706
	rs10830963
	rs1387153
PEPD	rs3786897

GENE	SNPDB
PPARG	rs1801282
	rs1801282
PPARGC1A	rs8192678
	rs2970847
PRC1	rs8042680
PSMD6	rs831571
PTPRD	rs17584499
RASGRP1	rs7403531
SLC30A8	rs13266634
SRR	rs391300
ST6GAL1	rs16861329
SUMO4	rs237025
TCF7L2	rs7903146
	rs7903146
	rs7901695
	rs12255372
	rs11196205
	rs12255372
	rs11196205
	rs7895340

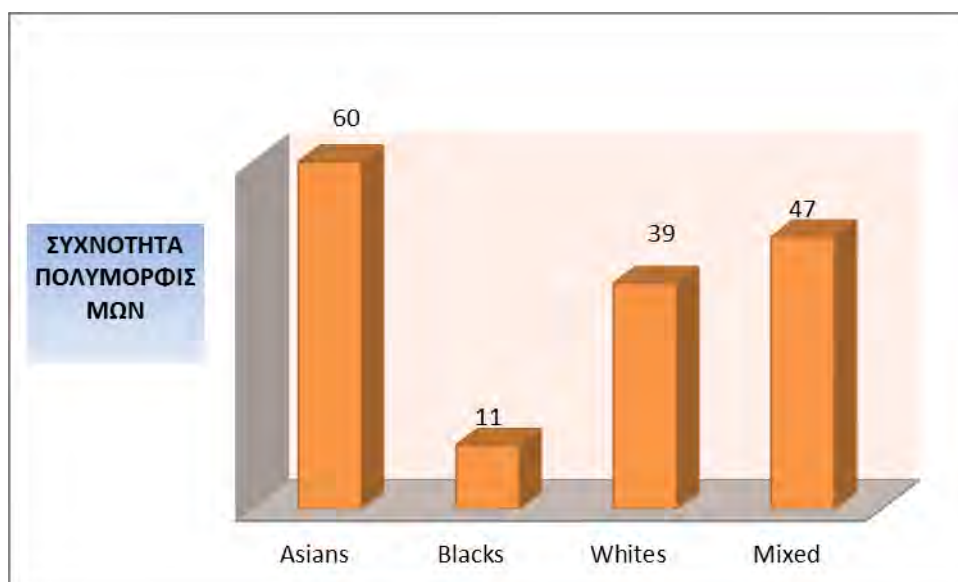
GENE	SNPDB
	rs4506565
	rs290487
TLE1	rs2796441
TP53INP1	rs896854
UCP2	rs660339
UCP3	rs1800849
VDR	rs1073581
VPS26A	rs1802295
ZBED3	rs4457053
ZFAND3	rs9470794
ZFAND6	rs11634397
ZMIZ1	rs12571751
ZPLD1	rs2063640
INTERGENIC REGIONS	rs2722769
	rs6467136
	rs225014
	rs7560163
	rs4659485
	rs7542900
	rs7107217

Πίνακας 9.1: Συνολικός αριθμός στατιστικά σημαντικών γονιδίων και γονιδιακών πολυμορφισμών στις φυλές για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

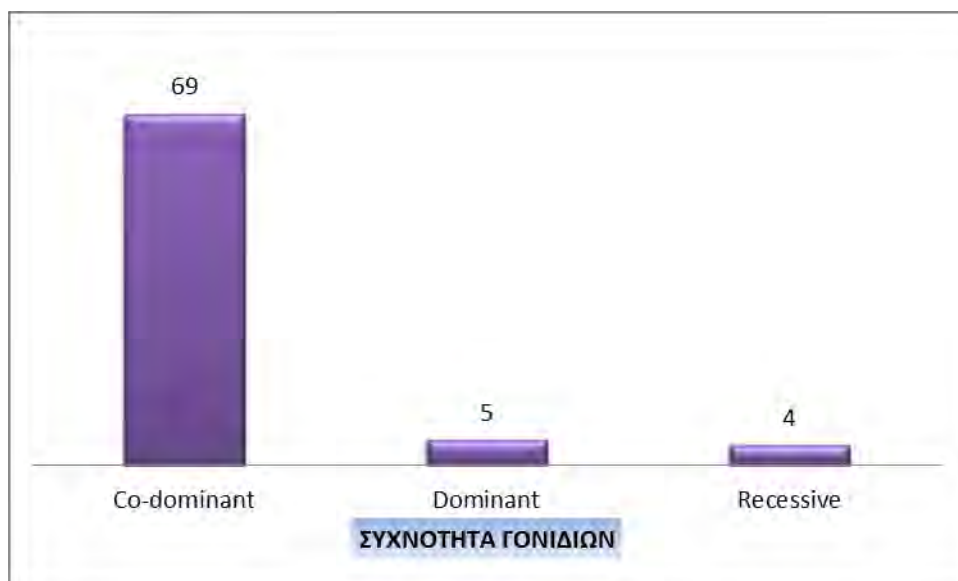
ΦΥΛΕΣ	ΓΟΝΙΔΙΑ	SNP
ΑΣΙΑΤΕΣ	45	60
ΕΓΧΡΩΜΟΙ	6	11
ΛΕΥΚΟΙ	32	39
ΜΕΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ	24	47



Εικόνα 9.1.α: Κατανομή των γονιδίων στις φυλές για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.



Εικόνα 9.1.β: Κατανομή των γονιδιακών πολυμορφισμών (SNPDB) στις φυλές για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.



Εικόνα 9.2: Κατανομή των γονιδίων στα τρία μοντέλα κληρονομικότητας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Πίνακας 9.3: Κατανομή των γονιδίων στις φυλές για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

ΑΣΙΑΤΕΣ	
ΓΟΝΙΔΙΟ	SNPDB
ACE	rs4340
ADIPOQ	rs2241766
	rs1501299
ADRB3	rs4994
ANK1	rs515071
AP3S2	rs2028299
CDKAL1	rs7756992
CDKN2A/B	rs10811661
ENPP1	rs1044498
FTO	rs8050136
	rs9939609
GLIS3	rs7041847
GRB14	rs3923113
GRK5	rs10886471
HHEX	rs1111875
	rs5015480
	rs7923837

ΑΣΙΑΤΕΣ	
ΓΟΝΙΔΙΟ	SNPDB
	rs1111875
	rs7923837
HMG20A	rs7178572
HNF4A	rs4812829
IFG2BP2	rs4402960
	rs1470579
IGF2BP2	rs4402960
IRS1	rs2943641
JAZF1	rs864745
KCNJ11	rs5219
	rs5218
	rs5210
	rs5215
	rs5219
KCNK16	rs1535500
KCNQ1	rs2237892
	rs2237982

ΑΣΙΑΤΕΣ	
ΓΟΝΙΔΙΟ	SNPDB
	rs2237987
	rs2237895
	rs2237895
MAEA	rs6815464
MGC21675	rs7656416
MTNR1B	rs2166706
	rs1387153
PEPD	rs3786897
PPARG	rs1801282
PPARGC1A	rs8192678
PSMD6	rs831571
PTPRD	rs17584499
RASGRP1	rs7403531
SLC30A8	rs13266634

ΑΣΙΑΤΕΣ	
ΓΟΝΙΔΙΟ	SNPDB
SRR	rs391300
ST6GAL1	rs16861329
SUMO4	rs237025
TCF7L2	rs7903146
	rs7903146
	rs12255372
	rs11196205
	rs290487
UCP2	rs660339
UCP3	rs1800849
VDR	rs1073581
VPS26A	rs1802295
Intergenic region	rs6017317
	rs6467136

ΕΓΧΡΩΜΟΙ	
ΓΟΝΙΔΙΟ	SNPDB
ACE	rs4340
ADCY5	rs11708067
CDKAL1	rs10440833
GCKR	rs780094
JAZF1	rs864745
KLF14	rs972283
Intergenic region	rs2722769
	rs7560163
	rs4659485
	rs7542900
	rs7107217

ΜΕΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ	
ADRA2A	rs553668
C6orf57	rs1048886
CDKAL1	rs7756992
	rs7754840
	rs10946398
	rs9295474
CDKN2A/B	rs10811661
HFE	rs1799945
HHEX	rs1111875
	rs5015480
	rs7923837
	rs1111875
	rs7923837
HMG20A	rs7178572
	rs7119
HUNK	rs2833610
KCNQ1	rs2237892
	rs2237895
	rs2237982
	rs2237987
KIF11	rs6583826
LAMA1	rs8090011
MC4R	rs17782313
MTNR1B	rs10830963

ΜΕΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ	
PPARG	rs1801282
	rs1801282
TCF7L2	rs7903146
	rs7901695
	rs12255372
	rs11196205
	rs7903146
	rs12255372
	rs11196205
	rs7895340
	rs4506565
ZPLD1	rs2063640
ACE	rs4340
EXT2	rs3740878
	rs11037909
	rs1113132
IFG2BP2	rs4402960
	rs1470579
IGF2BP2	rs4402960
PPARGC1A	rs8192678
	rs2970847
SLC30A8	rs13266634
VDR	rs1073581
Intergenic region	rs225014

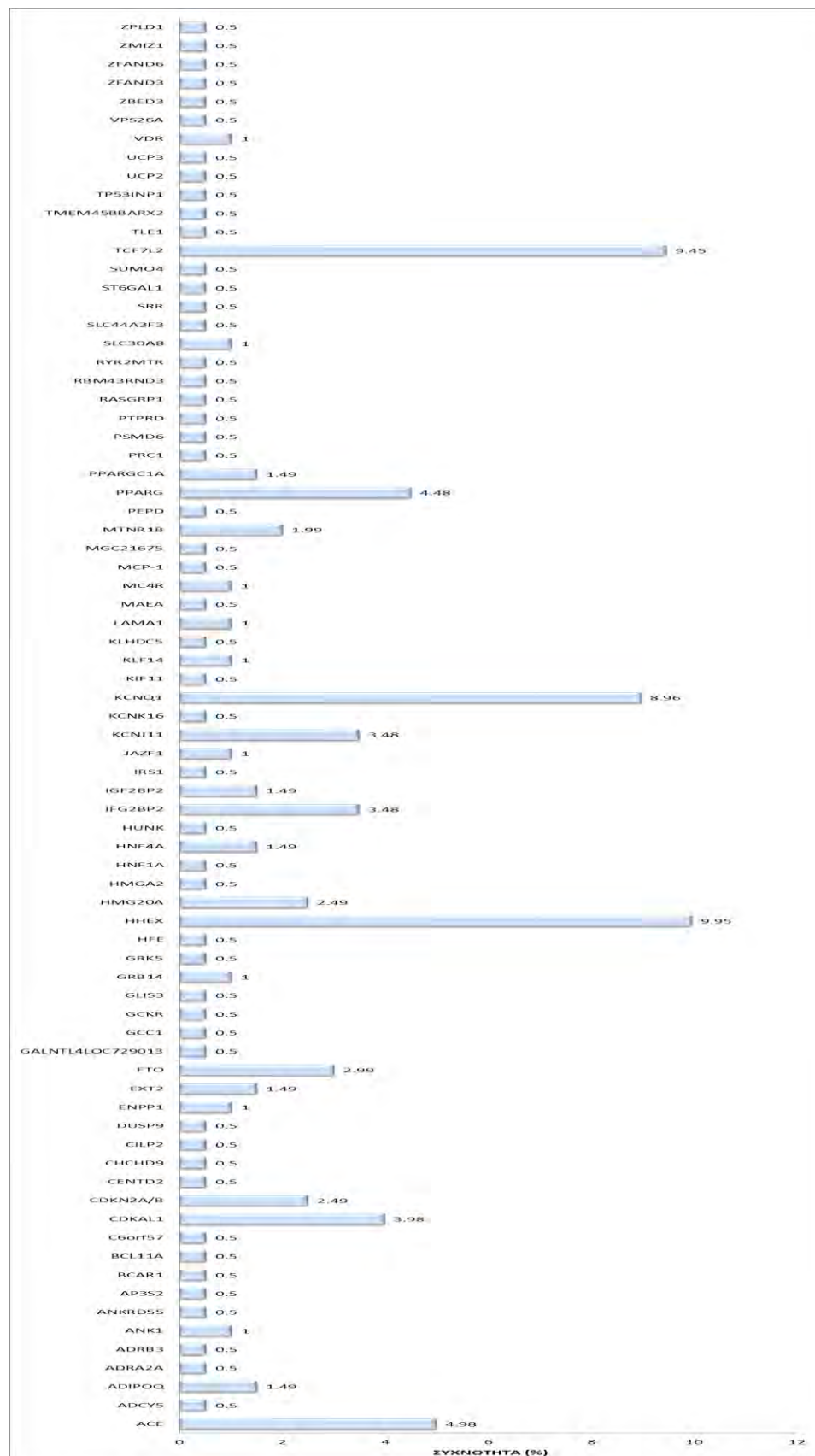
ΛΕΥΚΟΙ	
ACE	rs4340
ANK1	rs516946
ANKRD55	rs459193
BCAR1	rs7202877
BCL11A	rs243021
CENTD2	rs1552224
CHCHD9	rs13292136

ΛΕΥΚΟΙ	
CILP2	rs10401969
DUSP9	rs5945326
FTO	rs9939609
GRB14	rs13389219
HHEX	rs1111875
	rs5015480
	rs7923837

ΛΕΥΚΟΙ	
	rs1111875
	rs7923837
HMG20A	rs7177055
HMG2A	rs1531343
HNF1A	rs7957197
HNF4A	rs1800961
IFG2BP2	rs4402960
	rs1470579
IGF2BP2	rs4402960
KCNQ1	rs231362
	rs2237892
	rs2237895
KLF14	rs972283

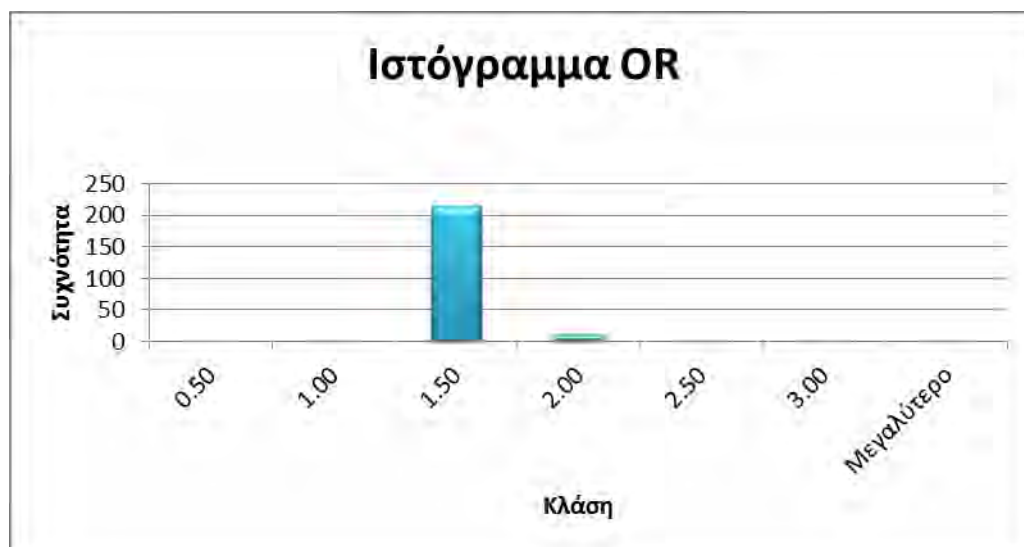
ΛΕΥΚΟΙ	
KLHDC5	rs10842994
MC4R	rs12970134
MCP-1	rs1026611
MTNR1B	rs10830963
PPARG	rs1801282
	rs1801282
PRC1	rs8042680
TLE1	rs2796441
TP53INP1	rs896854
ZBED3	rs4457053
ZFAND6	rs11634397
ZMIZ1	rs12571751
Intergenic region	rs225014

Πίνακας 10: Κατανομή των μελετών με βάση τα γονίδια που διερευνούν τη γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

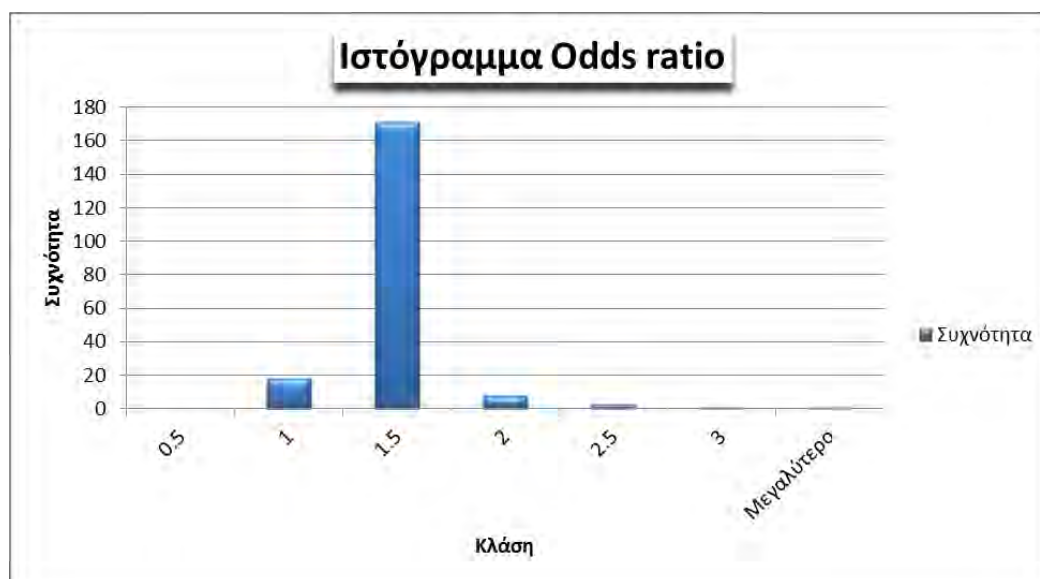


3.2.2.10. ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΛΟΓΟΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ-ODDS RATIO



Εικόνα 11: Κατανομή των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ανεξαρτήτως μοντέλου κληρονομικότητας.



Εικόνα 11.1: Κατανομή των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στο συνεπικρατές μοντέλο.



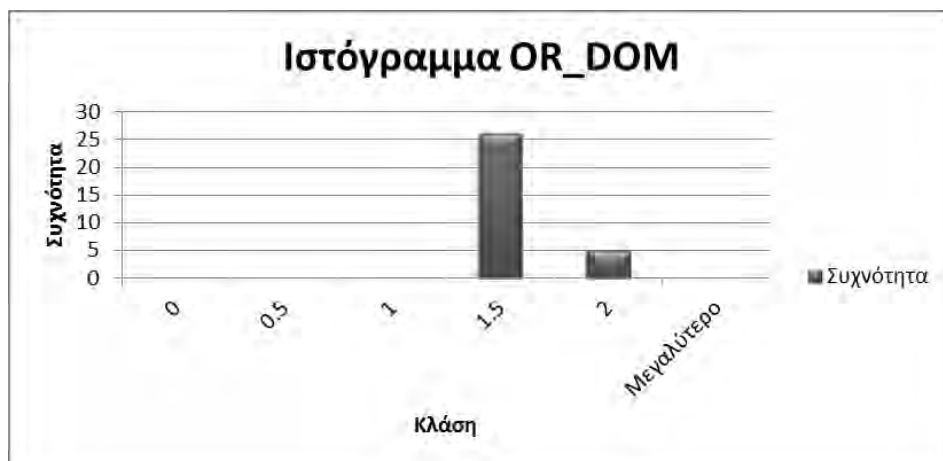
Εικόνα 11.2: Κατανομή των τροποποιημένων Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στο συνεπικρατές μοντέλο.



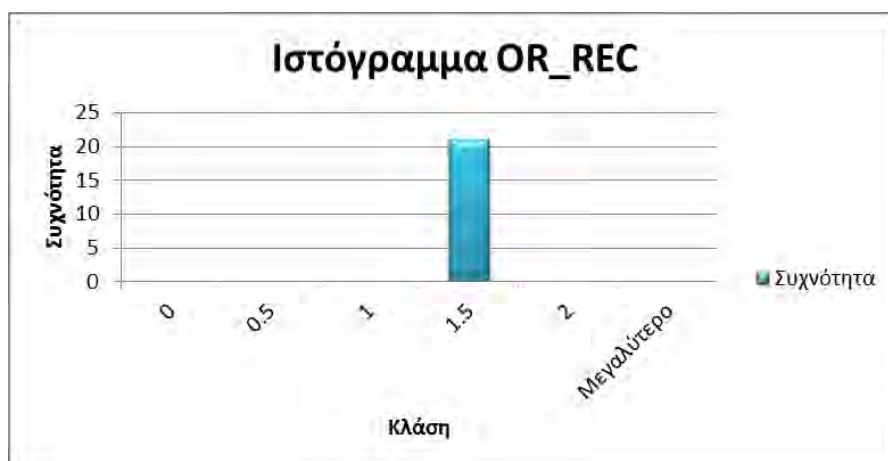
Εικόνα 11.3: Κατανομή των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στο συνεπικρατές μοντέλο.



Εικόνα 11.4: Κατανομή των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στο συνεπικρατές μοντέλο.



Εικόνα 11.5: Κατανομή των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στο επικρατές μοντέλο.



Εικόνα 11.6: Κατανομή των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στο υπολειπόμενο μοντέλο.

Πίνακας 12: Ο επιπολασμός, τα γονίδια, η συνολική συχνότητα αλληλόμορφου κινδύνου, ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, ο σχετικός κίνδυνος και ο συνολικός κίνδυνος ανά κατηγορία πληθυσμού για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ II						
ΦΥΛΕΣ	R ₀	ΓΟΝΙΔΙΑ	RAF _C	OR _C	RR	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ
ΛΕΥΚΟΙ	7.6%	31	1.09*10 ⁻¹²	35.47	9.80	74.48%
ΑΣΙΑΤΕΣ	9.0%	41	2.17*10 ⁻¹⁹	1.90*10 ³	11.05	99.45%
ΕΓΧΡΩΜΟΙ	13.2%	6	6.64*10 ⁻²	6.27	3.70	48.84%
ΜΕΙΚΤΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ	9.3%	23	3*10 ⁻¹¹	67.44	9.39	87.33%

3.2.2.11. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ BIOCOMPENDIUM

Πίνακας 13: Τα βιοχημικά μονοπάτια κατά KEGG των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II σύμφωνα με το Biocompendium.

<u>BIOΧΗΜΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΚΑΤΑ KEGG</u>	<u>ΓΟΝΙΔΙΑ</u>	<u>BIOΧΗΜΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΚΑΤΑ KEGG</u>	<u>ΓΟΝΙΔΙΑ</u>
MODY	HNF4A		KCNJ11
	HNF1A		
	HHEX		
DIABETES MELLITUS TYPE II	IRS1	ADIPOCYTOKINE SIGNALING PATHWAY	PPARGC1A
	ADIPOQ		IRS1
			ADIPOQ
		INSULIN	PPARGC1A

<u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΚΑΤΑ KEGG</u>	<u>ΓΟΝΙΔΙΑ</u>
SIGNALING PATHWAY	IRS1
THYROID CANCER	PPARG
	TCF7L2
ENDOMETRIAL CANCER	TCF7L2
COLORECTAL CANCER	TCF7L2
PROSTATE CANCER	TCF7L2
BLADDER CANCER	CDKN2A

<u>ΒΙΟΧΗΜΙΚΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΚΑΤΑ KEGG</u>	<u>ΓΟΝΙΔΙΑ</u>
CHRONIC MYELOID LEUKEMIA	CDKN2A
PANCREATIC CANCER	CDKN2A
SMALL CELL LUNG CANCER	CDKN2B
NON-SMALL CELL LUNG CANCER	CDKN2A

3.2.2.12. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ GENE ONTOLOGY CONSORTIUM

Πίνακας 14: Η βιολογική διεργασία των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II σύμφωνα με το Gene Ontology Consortium.

<u>ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ ΓΟΝΙΔΙΩΝ</u>
carbohydrate homeostasis
glucose homeostasis
regulation of insulin secretion
response to oxygen-containing compound
regulation of peptide secretion

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τον Σεπτέμβριο του 2004 στο Γραφείο της Γονιδιωματικής και της Πρόληψης των ασθενειών στα κέντρα ελέγχου ασθενειών στις ΗΠΑ (Office of Genomics and Disease Prevention at the Centers for Disease Control in the US) πραγματοποιήθηκε μια σύνοδος με τίτλο «Αξιολόγηση των γενετικών εξετάσεων για τον προσυμπτωματικό έλεγχο και την πρόληψη». Ένας από τους στόχους αυτής της συνόδου ήταν να συζητηθούν θέματα σχετικά με την αξιολόγηση και τη χρησιμοποίηση των γενετικών τεστ. Δόθηκε έμφαση σε τρία κύρια προβλήματα. Πρωτίστως στην έλλειψη διαθέσιμων στοιχείων του πληθυσμού σχετικά με τη συμβολή των γενετικών πολυμορφισμών στην ευπάθεια της νόσου, στη συνέχεια στην έλλειψη μιας διαδικασίας βάσει αποδείξεων για την ενσωμάτωση της γονιδιωματικής στην πράξη και τέλος στην έλλειψη ετοιμότητας της υγειονομικής περίθαλψης και των συστημάτων δημόσιας υγείας να χρησιμοποιούν γενετικές εξετάσεις για την πρόληψη των ασθενειών. Στο τέλος της συνόδου ήταν εμφανές, ότι ως κοινωνία απέχουμε σε μεγάλο βαθμό από την πρακτική της «γονιδιωματικής ιατρικής».

Συγκεκριμένα για τον σακχαρώδη διαβήτη, η αντιμετώπιση του πρώτου προβλήματος που αναφέρθηκε σε αυτήν τη σύνοδο, αποτελεί θέμα μείζονος σημασίας, καθώς αυτό το πρόβλημα σχετίζεται με την έλλειψη σταθερών αποτελεσμάτων σε όλους τους πληθυσμούς σε σχέση με τους γενετικούς καθοριστικούς παράγοντες της νόσου. Είναι αναγκαία λοιπόν η διεξαγωγή περισσότερης επιδημιολογικής έρευνας, έτσι ώστε να προσδιοριστεί ο πραγματικός κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος σχετίζεται με συγκεκριμένους γενετικούς παράγοντες.

Ευελπιστούμε ότι η παρούσα πτυχιακή εργασία θα συμβάλλει στην εκπλήρωση αυτού του στόχου με σκοπό την ενημέρωση και πρόληψη από αυτή την ασθένεια, καθώς σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία αποτελεί μία από τις μάστιγες του 21^{ου} αιώνα.

Συνοψίζοντας λοιπόν, στην παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση ογδόντα οχτώ άρθρων συνολικά με σκοπό την επιμέρους επισκόπηση των δύο κύριων φαινοτύπων του σακχαρώδη διαβήτη. Πρωτίστως συλλέχθηκαν δεδομένα σύμφωνα με τα αυστηρά κριτήρια VENICE, έτσι ώστε να

αυξηθεί η ισχύς και η αξιοπιστία της επιδημιολογικής μας μελέτης και στη συνέχεια δημιουργήθηκαν δύο διαφορετικές βάσεις δεδομένων για τους δύο τύπους του σακχαρώδη διαβήτη.

Για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, διεξάχθηκε συλλογή και ανάλυση δεδομένων από οχτώ άρθρα και πιο συγκεκριμένα από 31 μελέτες, οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια VENICE και περιείχαν γονιδιακούς πολυμορφισμούς με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον συγκεκριμένο φαινότυπο του σακχαρώδη διαβήτη. Αντίστοιχα για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II διεξάχθηκε συλλογή και ανάλυση δεδομένων από ογδόντα οχτώ άρθρα και πιο συγκεκριμένα από 203 μελέτες. Το μεγαλύτερο ποσοστό πασχόντων από σακχαρώδη διαβήτη νοσεί από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, γι αυτό και συλλέχθηκαν περισσότερες μελέτες για τον συγκεκριμένο φαινότυπο.

Τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών συνδυάστηκαν για τους δύο τύπους του σακχαρώδη διαβήτη ξεχωριστά. Τα τελικά αποτελέσματα έχουν μεγαλύτερη ακρίβεια και ισχύ τόσο από τις επιμέρους μελέτες όσο και από τις μετα-αναλύσεις/συγκεντρωτικές μελέτες που αναλύθηκαν στην παρούσα εργασία, καθώς οι συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων (αριθμός ασθενών και υγιών –number of cases and controls) για τους δύο τύπους του σακχαρώδη διαβήτη είναι πολύ μεγαλύτερος σε σχέση με τους αριθμούς συμμετεχόντων των επιμέρους μελετών. Συγκεκριμένα συμπεριλήφθησαν 54.209 ασθενείς και 69.856 υγιείς για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και 1.690.334 ασθενείς και 2.535.167 υγιείς για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Το μοντέλο κληρονομικότητας, το οποίο παρατηρήθηκε στις περισσότερες μελέτες και στους δύο τύπους του σακχαρώδη διαβήτη ήταν το συνεπικρατές μοντέλο. Επίσης η διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης και συνάμα η απουσία συστηματικού σφάλματος δημοσίευσης παρατηρήθηκε κυρίως σε μελέτες που αφορούσαν τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Επίσης υπολογίστηκε η συνολική συχνότητα αλληλόμορφου κινδύνου, ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων, ο σχετικός κίνδυνος και ο συνολικός κίνδυνος των γονιδίων που βρέθηκε ότι έχουν γενετική συσχέτιση με τους δύο

τύπους του σακχαρώδη διαβήτη και για αυτά τα γονίδια με εργαλεία, όπως το Biocompendium και το Gene Ontology Consortium διερευνήθηκαν τα βιοχημικά μονοπάτια κατά KEGG και οι βιολογικές διεργασίες που εμπλέκονται.

Συγκεκριμένα για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, τα κύρια ευρήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι έξι γονίδια και έξι γονιδιακοί πολυμορφισμοί με τα οποία παρατηρήθηκε ότι έχει στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση. Από αυτά τα έξι γονίδια, τα γονίδια **HLA** και **CTLA4** αναγνωρίζονται ότι έχουν γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Επίσης διαγνωστικές εταιρείες, όπως η LOCUS MEDICUS, διαθέτουν προγνωστικά γενετικά τεστ για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I, τα οποία εξετάζουν μόνο το γονίδιο **HLA**. Τέλος, τα γονίδια **PTPN22**, **HLA (HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1)**, **SUMO4** και **CTLA4** βρέθηκαν στην λίστα γονιδίων της υπηρεσίας **Genetics Home Reference**.

Τα περισσότερα γονίδια, για τα οποία βρέθηκε στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση αφορούσαν μεικτούς πληθυσμούς. Επίσης τα περισσότερα γονίδια τοποθετήθηκαν πάνω στο χρωμόσωμα 6, οπότε τα ευρήματα μας συμπίπτουν με την αναφορά της **Genetics Home Reference** ότι μία από τις γενετικές ασθένειες που σχετίζεται με γονίδια στο χρωμόσωμα 6 είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I. Το γονίδιο **VDR**, το οποίο βρέθηκε ότι έχει γενετική συσχέτιση και με τους δύο τύπους του σακχαρώδη διαβήτη και παρατηρήθηκε ότι τοποθετείται στο χρωμόσωμα **12**. Επίσης το γονίδιο **SUMO4** βρέθηκε ότι έχει γενετική συσχέτιση και με τους δύο τύπους του σακχαρώδη διαβήτη και παρατηρήθηκε ότι τοποθετείται στο χρωμόσωμα **6**.

Συγκεκριμένα για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, τα κύρια ευρήματα της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι **73** γονίδια και **120** γονιδιακοί πολυμορφισμοί με τα οποία παρατηρήθηκε ότι έχει στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση. Τα περισσότερα γονίδια, για τα οποία βρέθηκε στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση αφορούσαν τους Ασιάτες. Σύμφωνα με τις ευρυγονιδιωματικές αναλύσεις συσχέτισης (GWAS) εκτιμάται ότι τα γονίδια **PPARG**, **KCNJ11** και **TCF7L2** έχουν σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, τα οποία συγκαταλέγονται στα **73** γονίδια μας. Συγκεκριμένα το γονίδιο **PPARG** εκτιμάται

γενετικά συσχετιζόμενο με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και από την ελληνική διαγνωστική εταιρεία LOCUS MEDICUS και το **KCNJ11** μόνο από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Ακόμη βρέθηκαν τα γονίδια **HNF1A** και **HNF4A**, τα οποία εκτιμώνται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και από την διαγνωστική εταιρεία LOCUS MEDICUS ότι συνδέονται με τον Νεανικό Διαβήτη Ώριμης Έναρξης (MODY). Αυτή η επαλήθευση των δεδομένων μας προσθέτει εγκυρότητα και ορθότητα στη μελέτη μας και συνεπώς ενισχύονται και αξιολογούνται θετικά τα ευρήματά μας. Τέλος, τα περισσότερα γονίδια και γονιδιακοί πολυμορφισμοί τοποθετήθηκαν πάνω στα χρωμοσώματα **11** και **10**. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η **Genetics Home Reference** δεν αναφέρει τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ανάμεσα στις γενετικές ασθένειες που σχετίζονται με το χρωμοσώμα **10** και **11**. Όμως αναφέρει ότι αλλαγές στον αριθμό και την δομή των χρωμοσωμάτων **10** και **11** συνδέονται με διάφορους τύπους καρκίνου. Συνεπώς συμπεραίνεται μια πιθανή γενετική συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II με διάφορους τύπους καρκίνου. Αυτό το συμπέρασμα ενισχύθηκε με τη χρήση του εργαλείου Biocompendium, όπου σύμφωνα με το βιοχημικό μονοπάτι κατά KEGG τα γονίδια **TCF7L2**, **CKDN2A** και **CDKN2B** έχουν γενετική συσχέτιση με διάφορους τύπους καρκίνου.

Εν κατακλείδι η παρούσα πτυχιακή εργασία συνέβαλλε στην βελτίωση της ακρίβειας και ευαισθησίας της διαγνωστικής διαδικασίας, καθώς οι διαγνωστικές εταιρείες εξετάζουν ελάχιστα γονίδια ως υπεύθυνα για γενετική προδιάθεση εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη. Συγκεκριμένα για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I εξετάζουν δύο γονίδια, ενώ στην παρούσα μελέτη βρέθηκαν έξι και αντίστοιχα για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II εξετάζουν μόνο τέσσερα, ενώ στα ευρήματά μας συγκαταλέγονται 73 γονίδια με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moffat, O.F.D., *Ανατομία με μια ματιά* 2002: Επιστημονικές εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε.
2. *Family Medical Encyclopedia*, in *Family Medical Encyclopedia*. 1984, BOOK CLUB ASSOCIATES LONDON. p. 191,256.
3. Jeremy Ward, R.C.R.L., *Φυσιολογία με μια ματιά* 2005: Επιστημονικές εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε. 86,87.
4. Moore, P., *Οι επιστήμονες που διαμόρφωσαν τον κόσμο μας*. 2003: Εκδόσεις Σαββάλας. 162-163.
5. Bluestone, J.A., K. Herold, and G. Eisenbarth, *Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes*. *Nature*, 2010. **464**(7293): p. 1293-1300.
6. Gelehrter, T.D., *ΑΡΧΕΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ*. ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗ. 72-74.
7. Ahlqvist, E., T.S. Ahluwalia, and L. Groop, *Genetics of type 2 diabetes*. *Clinical chemistry*, 2011. **57**(2): p. 241-254.
8. Herder, C. and M. Roden, *Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance*. *European journal of clinical investigation*, 2011. **41**(6): p. 679-692.
9. Park, K.S., *The search for genetic risk factors of type 2 diabetes mellitus*. *Diabetes & metabolism journal*, 2011. **35**(1): p. 12-22.
10. Patelarou, E. and H. Brokalaki, *The Methodology of the Systematic Review and Meta-analysis*. Nosileftiki, 2010. **49**(2).
11. Ioannidis, J.P., et al., *Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines*. *International journal of epidemiology*, 2008. **37**(1): p. 120-132.
12. Bland, J.M. and D.G. Altman, *The odds ratio*. *Bmj*, 2000. **320**(7247): p. 1468.
13. Wang, Z., *Converting Odds Ratio to Relative Risk in Cohort Studies with Partial Data Information*. *JOURNAL OF STATISTICAL SOFTWARE*, 2013. **55**(5).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1: Πίνακας συχνοτήτων για τους συγγραφείς με την εκτέλεση της εντολής tab author για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

AUTHOR		Freq.	Percent	Cum.
Cifuentes RA	et al.	8	25.81	25.81
Feng RN	et al.	2	6.45	32.26
Song GG	et al.	3	9.68	41.94
Tang S	et al.	3	9.68	51.61
Tang ST	et al.	11	35.48	87.10
Wang Q	et al.	2	6.45	93.55
Zhang J	et al.	2	6.45	100.00
Total	31	100.00		

Πίνακας 2: Πίνακας συχνοτήτων για τα περιοδικά με την εκτέλεση της εντολής tab journal για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

JOURNAL	Freq.	Percent	Cum.
Diabetes Research and Clinical Practice	5	16.13	16.13
Diabetes/Metabolism: Research and Review	3	9.68	25.81
Gene	8	25.81	51.61
Human Immunology	11	35.48	87.10
Molecular Biology Reports	2	6.45	93.55
Molecular and Cellular Endocrinology	2	6.45	100.00
Total	31	100.00	

Πίνακας 3: Πίνακας συχνοτήτων για τις μελέτες με την εκτέλεση της εντολής tab type για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

TYPE	Freq.	Percent	Cum.
Meta-analysis-GAS	31	100.00	100.00

Total	31	100.00	
-------	----	--------	--

Πίνακας 4: Πίνακας συχνοτήτων για τις μεθόδους που αναφέρθηκαν με την εκτέλεση της εντολής tab method reported για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

METHOD REPORTED	Freq.	Percent	Cum.
Both	3	9.68	9.68
Fixed	5	16.13	25.81
Random	23	74.19	100.00
Total	31	100.00	

Πίνακας 5: Πίνακας συχνοτήτων για τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν με την εκτέλεση της εντολής tab method used για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

METHOD USED	Freq.	Percent	Cum.
Fixed	7	22.58	22.58
Random	24	77.42	100.00
Total	31	100.00	

Πίνακας 6: Πίνακας συχνοτήτων για το μοντέλο κληρονομικότητας με την εκτέλεση της εντολής tab model για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

MODEL	Freq.	Percent	Cum.
Co-dominant	26	83.87	83.87
Dominant	5	16.13	100.00
Total	31	100.00	

Πίνακας 7: Πίνακας συχνοτήτων για το σφάλμα δημοσίευσης για το συνεπικρατές μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής `tab bias_allele` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

BIAS_ALLELE	Freq.	Percent	Cum.
No	7	46.67	46.67
Yes	8	53.33	100.00
Total	15	100.00	

Πίνακας 8: Πίνακας συχνοτήτων για το σφάλμα δημοσίευσης για το επικρατές μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής `tab bias_dom` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

BIAS_DOM	Freq.	Percent	Cum.
No	5	100.00	100.00
Total	5	100.00	

Πίνακας 9: Πίνακας συχνοτήτων για το σφάλμα δημοσίευσης για το υπολειπόμενο μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής `tab bias_rec` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

BIAS_REC	Freq.	Percent	Cum.
No	3	100.00	100.00
Total	3	100.00	

Πίνακας 10: Πίνακας συχνοτήτων για τα χρωμοσώματα με την εκτέλεση της εντολής `tab chromosome` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

Chromosome	Freq.	Percent	Cum.
1	3	13.04	13.04
2	8	34.78	47.83
6	8	34.78	82.61
12	4	17.39	100.00
Total	23	100.00	

Πίνακας 11: Πίνακας συχνοτήτων για τις φυλές με την εκτέλεση της εντολής tab race για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

RACE	Freq.	Percent	Cum.
Asians	7	22.58	22.58
Latin America	8	25.81	48.39
Mixed	3	9.68	58.06
Mixed(Overall)	7	22.58	80.65
Whites	6	19.35	100.00
Total	31	100.00	

Πίνακας 12: Πίνακας συχνοτήτων για τις φυλές με την εκτέλεση της εντολής tab race_2 για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

RACE_2	Freq.	Percent	Cum.
Asians	7	22.58	22.58
Mixed	3	9.68	32.26
Mixed(Overall)	7	22.58	54.84
Others	8	25.81	80.65
Whites	6	19.35	100.00
Total	31	100.00	

Πίνακας 13: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια με την εκτέλεση της εντολής tab gene για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

GENE	Freq.	Percent	Cum.
CTLA4	8	25.81	25.81

GENE	Freq.	Percent	Cum.
HLA class II	8	25.81	51.61
PTPN22	3	9.68	61.29
SUMO4	6	19.35	80.65
TNF	2	6.45	87.10
VDR	4	12.90	100.00
Total	31	100.00	

Πίνακας 14: Πίνακας συχνοτήτων για τους πολυμορφισμούς με την εκτέλεση της εντολής tab snp για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

SNP	Freq.	Percent	Cum.
A[+49]G	5	16.13	16.13
BsmI	4	12.90	29.03
CT60A/G	3	9.68	38.71
C[+1858]T	3	9.68	48.39
DQA1*0301	1	3.23	51.61
DQA1*0501	1	3.23	54.84
DQB1*0201	1	3.23	58.06
DQB1*302	1	3.23	61.29
DRB1*04-DQA1*0301-DQB1*0302	1	3.23	64.52
DRB1*0401-DQB1*302	1	3.23	67.74
DRB1*0405-DQB1*302	1	3.23	70.97
DRB1*301-DQA1*0501-DQB1*0201	1	3.23	74.19
M55V	3	9.68	83.87
M55V (A163G)	3	9.68	93.55
TNF 308	2	6.45	100.00
Total	31	100.00	

Πίνακας 15: Πίνακας συχνοτήτων για τους πολυμορφισμούς με την εκτέλεση της εντολής tab snpdb για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs1544410	4	17.39	17.39
rs1800629	2	8.70	26.09
rs231775	5	21.74	47.83
rs237025	6	26.09	73.91
rs2476601	3	13.04	86.96
rs3087243	3	13.04	100.00
Total	23	100.00	

Πίνακας 16: Πίνακας συνάφειας για τα γονίδια και τους πολυμορφισμούς με την εκτέλεση της εντολής tab snpdb gene για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

	GENE					
SNPDB	CTLA4	PTPN22	SUMO4	TNF	VDR	Total
rs1544410	0	0	0	0	4	4
rs1800629	0	0	0	2	0	2
rs231775	5	0	0	0	0	5
rs237025	0	0	6	0	0	6
rs2476601	0	3	0	0	0	3
rs3087243	3	0	0	0	0	3
Total	8	3	6	2	4	23

Πίνακας 17: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια με διαχωρισμό των φυλών με την εκτέλεση της εντολής bysort race_2 : tab gene για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

Πίνακας 17.1: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια στους Ασιάτες.

GENE	Freq.	Percent	Cum.
------	-------	---------	------

GENE	Freq.	Percent	Cum.
CTLA4	2	28.57	28.57
SUMO4	2	28.57	57.14
TNF	1	14.29	71.43
VDR	2	28.57	100.00
Total	7	100.00	

Πίνακας 17.2: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια στο μεικτό πληθυσμό (Mixed).

GENE	Freq.	Percent	Cum.
CTLA4	2	66.67	66.67
SUMO4	1	33.33	100.00
Total	3	100.00	

Πίνακας 17.3: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια στο μεικτό συνολικό πληθυσμό (Mixed(Overall)).

GENE	Freq.	Percent	Cum.
CTLA4	2	28.57	28.57
PTPN22	1	14.29	42.86
SUMO4	1	14.29	57.14
TNF	1	14.29	71.43

VDR	2	28.57	100.00
Total	7	100.00	

Πίνακας 17.4: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια στους Λευκούς (Whites).

GENE	Freq.	Percent	Cum.
CTLA4	2	33.33	33.33
PTPN22	2	33.33	66.67
SUMO4	2	33.33	100.00
Total	6	100.00	

Πίνακας 17.5: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια στις άλλες φυλές (Others).

	GENE	Freq.	Percent	Cum.
HLA	class II	8	100.00	100.00
Total	8	100.00		

Πίνακας 18: Πίνακας συνάφειας για τις φυλές και τα γονίδια με την εκτέλεση της εντολής `tab race_2 gene, column row` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

			GENE				
RACE_2	CTLA4	HLA class	PTPN22	SUMO4	TNF	VDR	Total
Asians	2	0	0	2	1	2	7
	28.57	0	0	28.57	14.29	28.57	100
	33.33	0	0	33.33	50	50	24.14
Mixed	0	0	0	1	0	0	1
	0	0	0	100	0	0	100
	0	0	0	16.67	0	0	3.45
Mixed(Overall)	2	0	1	1	1	2	7
	28.57	0	14.29	14.29	14.29	28.57	100
	33.33	0	33.33	16.67	50	50	24.14
Others	0	8	0	0	0	0	8
	0	100	0	0	0	0	100
	0	100	0	0	0	0	27.59
Whites	2	0	2	2	0	0	6
	33.33	0	33.33	33.33	0	0	100
	33.33	0	66.67	33.33	0	0	20.69
Total	6	8	3	6	2	4	29
	20.69	27.59	10.34	20.69	6.9	13.79	100
	100	100	100	100	100	100	100

Πίνακας 19: Πίνακας συνάφειας για τις φυλές και τους πολυμορφισμούς με την εκτέλεση της εντολής `tab race_2 snpdb, column row` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

		SNPDB					
RACE_2	rs1544410	rs1800629	rs231775	rs237025	rs2476601	rs3087243	Total
Asians	2	1	1	2	0	1	7
	28.57	14.29	14.29	28.57	0	14.29	100
	50	50	33.33	33.33	0	33.33	33.33
Mixed	0	0	0	1	0	0	1
	0	0	0	100	0	0	100
	0	0	0	16.67	0	0	4.76
Mixed(Overall)	2	1	1	1	1	1	7
	28.57	14.29	14.29	14.29	14.29	14.29	100
	50	50	33.33	16.67	33.33	33.33	33.33
Whites	0	0	1	2	2	1	6
	0	0	16.67	33.33	33.33	16.67	100
	0	0	33.33	33.33	66.67	33.33	28.57
Total	4	2	3	6	3	3	21
	19.05	9.52	14.29	28.57	14.29	14.29	100
	100	100	100	100	100	100	100

Πίνακας 20: Πίνακας συχνотήτων για τους συγγραφείς με την εκτέλεση της εντολής `tab author` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ.

AUTHOR		Freq.	Percent	Cum.
Bao XY	et al.	1	0.49	0.49
Cai Y	et al.	6	2.96	3.45
Chambers JC	et al.	1	0.49	3.94
Cho Ys	et al.	8	3.94	7.88
Cugino D	et al.	1	0.49	8.37
Dehwah MA	et al.	3	1.48	9.85
Dora JM	et al.	2	0.99	10.84
Gouda HN	et al.	6	2.96	13.79
Hertel JK	et al.	1	0.49	14.29
Huguenin GV	et al.	2	0.99	15.27

AUTHOR		Freq.	Percent	Cum.
Imamura M	et al.	2	0.99	16.26
Jafar-Mohammadi B	et al.	1	0.49	16.75
Jia H	et al.	3	1.48	18.23
Jing C	et al.	5	2.46	20.69
Kooner JS	et al.	6	2.96	23.65
Li H	et al.	5	2.46	26.11
Li X	et al.	9	4.43	30.54
Li Y	et al.	1	0.49	31.03
Li YY		2	0.99	32.02
Lin Y	et al.	3	1.48	33.50
Liu L	et al.	3	1.48	34.98
Liu Y	et al.	1	0.49	35.47
Luo Y	et al.	4	1.97	37.44
Morris AP	et al.	10	4.93	42.36
Ng MC	5	2.46	44.83	
Niu W	et al.	9	4.43	49.26
Ohshige T	et al.	1	0.49	49.75
Omori S	et al.	1	0.49	50.25
Palmer ND	et al.	5	2.46	52.71
Peng S	et al.	6	2.96	55.67
Perry JR	et al.	4	1.97	57.64
Rees SD	et al.	2	0.99	58.62
Rong Y	et al.	1	0.49	59.11
Sim X	et al.	6	2.96	62.07
Sun Q	et al.	8	3.94	66.01
Takeuchi M	et al.	3	1.48	67.49

AUTHOR		Freq.	Percent	Cum.
Talmud PJ	et al.	1	0.49	67.98
Tan JT	et al.	15	7.39	75.37
Tang ST	et al.	1	0.49	75.86
Tong Y	et al.	4	1.97	77.83
Tsai FJ	et al.	3	1.48	79.31
Voight BF	et al.	12	5.91	85.22
Wang Q	et al.	2	0.99	86.21
Wang Y	et al.	3	1.48	87.68
Wu J	et al.	7	3.45	91.13
Xi B	et al.	1	0.49	91.63
Xia Q	et al.	3	1.48	93.10
Xu K	et al.	3	1.48	94.58
Yang L	et al.	4	1.97	96.55
Yang Y	et al.	2	0.99	97.54
Zhang BC	et al.	1	0.49	98.03
Zhang Y	et al.	1	0.49	98.52
Zhou D		1	0.49	99.01
Zhou JB	et al.	2	0.99	100.00
Total	203	100.00		

Πίνακας 21: Πίνακας συχνότητων για τα περιοδικά με την εκτέλεση της εντολής tab journal για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

JOURNAL	Freq.	Percent	Cum.
Acta Diabetologica	8	3.94	3.94
American Journal of Epidemiology	7	3.45	7.39
Arch Med Res	3	1.48	8.87

JOURNAL	Freq.	Percent	Cum.
BMC Medical Genetics	7	3.45	12.32
British Journal of Nutrition	2	0.99	13.30
Diabetes	9	4.43	17.73
Diabetes Res Clin Pract	1	0.49	18.23
Diabetes Research and Clinical Practice	5	2.46	20.69
Diabetes/Metabolism: Research and Review	3	1.48	22.17
Diabetic Medicine	2	0.99	23.15
Diabetologia	8	3.94	27.09
Endocrine	5	2.46	29.56
Endocrine Journal	9	4.43	33.99
European Journal of Endocrinology	2	0.99	34.98
Gene	1	0.49	35.47
Genetics and Molecular Research	3	1.48	36.95
Human Genetics	3	1.48	38.42
Human Molecular Genetics	2	0.99	39.41
Journal of Diabetes	3	1.48	40.89
Journal of Human Genetics	1	0.49	41.38
Medical Science Monitor	1	0.49	41.87
Metabolism	1	0.49	42.36
Molecular Biology Reports	9	4.43	46.80
Molecular Genetics and Metabolism	3	1.48	48.28
Mutagenesis	12	5.91	54.19
Nature Genetics	36	17.73	71.92
Nutrition, Metabolism and Cardiovascular	1	0.49	72.41
Obesity (Silver Spring)	1	0.49	72.91
PLoS Genet	4	1.97	74.88
PLoS Genetics	9	4.43	79.31
PLoS One	27	13.30	92.61

JOURNAL	Freq.	Percent	Cum.
The Journal of Clinical Endocrinology a	15	7.39	100.00
Total	203	100.00	

Πίνακας 22: Πίνακας συχνοτήτων για τις μελέτες με την εκτέλεση της εντολής tab type για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

TYPE	Freq.	Percent	Cum.
GWAS	11	5.42	5.42
Meta-analysis-GAS	149	73.4	78.82
Meta-analysis-GWAS	37	18.23	97.04
Replication GWAS(combined analysis)	6	2.96	100
Total	203	100	

Πίνακας 23: Πίνακας συχνοτήτων για τις μεθόδους που αναφέρθηκαν με την εκτέλεση της εντολής tab method reported για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

REPORTED METHOD	Freq.	Percent	Cum.
Both	17	8.37	8.37
Fixed	102	50.25	58.62
Random	84	41.38	100.00
Total	203	100.00	

Πίνακας 24: Πίνακας συχνοτήτων για τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν με την εκτέλεση της εντολής tab method used για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

METHOD USED	Freq.	Percent	Cum.
Fixed	112	55.17	55.17
Random	91	44.83	100.00
Total	203	100.00	

Πίνακας 25: Πίνακας συχνотήτων για το μοντέλο κληρονομικότητας με την εκτέλεση της εντολής tab model για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

MODEL	Freq.	Percent	Cum.
Co-dominant	188	92.61	92.61
Dominant	9	4.43	97.04
Recessive	6	2.96	100.00
Total	203	100.00	

Πίνακας 26: Πίνακας συχνотήτων για το σφάλμα δημοσίευσης για το συνεπικρατές μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής tab bias_allele για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

BIAS_ALLELE	Freq.	Percent	Cum.
No	24	100.00	100.00
Total	24	100.00	

Πίνακας 27: Πίνακας συχνотήτων για το σφάλμα δημοσίευσης για το επικρατές μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής tab bias_dom για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

BIAS_DOM	Freq.	Percent	Cum.
No	59	100.00	100.00
Total	59	100.00	

Πίνακας 28: Πίνακας συχνотήτων για το σφάλμα δημοσίευσης για το υπολειπόμενο μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής tab bias_rec για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

BIAS_REC	Freq.	Percent	Cum.
No	57	100.00	100.00
Total	57	100.00	

Πίνακας 29: Πίνακας συχνотήτων για τη διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης για το συνεπικρατές μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής tab cum_allele για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

CUM_ALLELE	Freq.	Percent	Cum.
Yes	11	100.00	100.00
Total	11	100.00	

Πίνακας 30: Πίνακας συχνοτήτων για τη διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης για το επικρατές μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής tab cum_dom για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

CUM_DOM	Freq.	Percent	Cum.
Yes	3	100.00	100.00
Total	3	100.00	

Πίνακας 31: Πίνακας συχνοτήτων για τη διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης για το υπολειπόμενο μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής tab cum_rec για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

CUM_REC	Freq.	Percent	Cum.
Yes	3	100.00	100.00
Total	3	100.00	

Πίνακας 32: Πίνακας συχνοτήτων για τα χρωμοσώματα με την εκτέλεση της εντολής tab chromosome για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Chromosome	Freq.	Percent	Cum.
1	2	1.04	1.04
2	7	3.65	4.69
3	18	9.38	14.06
4	5	2.60	16.67
5	2	1.04	17.71
6	15	7.81	25.52
7	5	2.60	28.13

Chromosome	Freq.	Percent	Cum.
8	6	3.13	31.25
9	9	4.69	35.94
10	44	22.92	58.85
11	45	23.44	82.29
12	3	1.56	83.85
14	2	1.04	84.90
15	9	4.69	89.58

Chromosome	Freq.	Percent	Cum.
16	7	3.65	93.23
17	1	0.52	93.75
18	6	3.13	96.88
19	2	1.04	97.92

Chromosome	Freq.	Percent	Cum.
20	3	1.56	99.48
21	1	0.52	100.00
Total	192	100.00	

Πίνακας 33: Πίνακας συχνотήτων για τις φυλές με την εκτέλεση της εντολής tab race για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

RACE	Freq.	Percent	Cum.
Arabs from Africa	1	0.49	0.49
Asians	86	42.36	42.86
Berbers	1	0.49	43.35
Blacks	10	4.93	48.28
Malaysians	1	0.49	48.77
Mixed	41	20.20	68.97
Mixed(Overall)	20	9.85	78.82
Tunisian	1	0.49	79.31
Whites	42	20.69	100.00
Total	203	100.00	

Πίνακας 34: Πίνακας συχνотήτων για τις φυλές με την εκτέλεση της εντολής tab race_2 για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

RACE_2	Freq.	Percent	Cum.
Asians	86	43.00	43.00
Blacks	12	6.00	49.00
Mixed	38	19.00	68.00
Mixed(Overall)	20	10.00	78.00
Others	2	1.00	79.00

Whites	42	21.00	100.00
Total	200	100.00	

Πίνακας 35: Πίνακας συχνотήτων για τα γονίδια με την εκτέλεση της εντολής tab gene για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

GENE	Freq.	Percent	Cum.
ACE	10	4.98	4.98
ADCY5	1	0.50	5.47
ADIPOQ	3	1.49	6.97
ADRA2A	1	0.50	7.46
ADRB3	1	0.50	7.96
ANK1	2	1.00	8.96
ANKRD55	1	0.50	9.45
AP3S2	1	0.50	9.95
BCAR1	1	0.50	10.45
BCL11A	1	0.50	10.95
C6orf57	1	0.50	11.44
CDKAL1	8	3.98	15.42
CDKN2A/B	5	2.49	17.91
CENTD2	1	0.50	18.41
CHCHD9	1	0.50	18.91
CILP2	1	0.50	19.40
DUSP9	1	0.50	19.90
ENPP1	2	1.00	20.90
EXT2	3	1.49	22.39
FTO	6	2.99	25.37
GALNTL4LOC729013	1	0.50	25.87
GCC1	1	0.50	26.37

GENE	Freq.	Percent	Cum.
GCKR	1	0.50	26.87
GLIS3	1	0.50	27.36
GRB14	2	1.00	28.36
GRK5	1	0.50	28.86
HFE	1	0.50	29.35
HHEX	20	9.95	39.30
HMG20A	5	2.49	41.79
HMGA2	1	0.50	42.29
HNF1A	1	0.50	42.79
HNF4A	3	1.49	44.28
HUNK	1	0.50	44.78
IFG2BP2	7	3.48	48.26
IGF2BP2	3	1.49	49.75
IRS1	1	0.50	50.25
JAZF1	2	1.00	51.24
KCNJ11	7	3.48	54.73
KCNK16	1	0.50	55.22
KCNQ1	18	8.96	64.18
KIF11	1	0.50	64.68
KLF14	2	1.00	65.67
KLHDC5	1	0.50	66.17
LAMA1	2	1.00	67.16
MAEA	1	0.50	67.66
MC4R	2	1.00	68.66
MCP-1	1	0.50	69.15
MGC21675	1	0.50	69.65
MTNR1B	4	1.99	71.64

GENE	Freq.	Percent	Cum.
PEPD	1	0.50	72.14
PPARG	9	4.48	76.62
PPARGC1A	3	1.49	78.11
PRC1	1	0.50	78.61
PSMD6	1	0.50	79.10
PTPRD	1	0.50	79.60
RASGRP1	1	0.50	80.10
RBM43RND3	1	0.50	80.60
RYR2MTR	1	0.50	81.09
SLC30A8	2	1.00	82.09
SLC44A3F3	1	0.50	82.59
SRR	1	0.50	83.08
ST6GAL1	1	0.50	83.58
SUMO4	1	0.50	84.08
TCF7L2	19	9.45	93.53
TLE1	1	0.50	94.03
TMEM45BBARX2	1	0.50	94.53
TP53INP1	1	0.50	95.02
UCP2	1	0.50	95.52
UCP3	1	0.50	96.02
VDR	2	1.00	97.01
VPS26A	1	0.50	97.51
ZBED3	1	0.50	98.01
ZFAND3	1	0.50	98.51
ZFAND6	1	0.50	99.00
ZMIZ1	1	0.50	99.50
ZPLD1	1	0.50	100.00

GENE	Freq.	Percent	Cum.
Total	201	100.00	

Πίνακας 36: Πίνακας συχνοτήτων για τους πολυμορφισμούς με την εκτέλεση της εντολής `tab snp` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

SNP	Freq.	Percent	Cum.
ACE I/D	9	20.45	20.45
A[-2518]G	1	2.27	22.73
Ala55Val	1	2.27	25.00
C[-55]T	1	2.27	27.27
E23K	2	4.55	31.82
FokI	2	4.55	36.36
Gly482Ser	2	4.55	40.91
H63D	1	2.27	43.18
I/D	1	2.27	45.45
IVS3C>T	2	4.55	50.00
IVS4G>C	1	2.27	52.27
IVS4G>T	1	2.27	54.55

SNP	Freq.	Percent	Cum.
K121Q	2	4.55	59.09
M55V	1	2.27	61.36
Pro12Ala	9	20.45	81.82
SNP276	1	2.27	84.09
SNP45	1	2.27	86.36
T130I variant	1	2.27	88.64
T45G	1	2.27	90.91
Thr394Thr	1	2.27	93.18
Thr92Ala	2	4.55	97.73
Trp64Arg	1	2.27	100.00
Total	44	100.00	

Πίνακας 37: Πίνακας συχνοτήτων για τους πολυμορφισμούς με την εκτέλεση της εντολής `tab snpdb` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs1026611	1	0.49	0.49
rs10401969	1	0.49	0.99
rs10440833	1	0.49	1.48
rs1044498	2	0.99	2.46
rs1048886	1	0.49	2.96

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs1073581	2	0.99	3.94
rs10811661	5	2.46	6.40
rs10830963	2	0.99	7.39
rs10842994	1	0.49	7.88
rs10886471	1	0.49	8.37
rs10946398	1	0.49	8.87

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs11037909	1	0.49	9.36
rs1111875	11	5.42	14.78
rs1113132	1	0.49	15.27
rs11196205	3	1.48	16.75
rs11634397	1	0.49	17.24
rs11708067	1	0.49	17.73
rs12255372	3	1.48	19.21
rs12571751	1	0.49	19.70
rs12970134	1	0.49	20.20
rs13266634	2	0.99	21.18
rs13292136	1	0.49	21.67
rs13389219	1	0.49	22.17
rs1387153	1	0.49	22.66
rs1470579	3	1.48	24.14
rs1501299	1	0.49	24.63
rs1531343	1	0.49	25.12
rs1535500	1	0.49	25.62
rs1552224	1	0.49	26.11
rs16861329	1	0.49	26.60
rs17584499	1	0.49	27.09
rs17782313	1	0.49	27.59
rs1799945	1	0.49	28.08
rs1800849	1	0.49	28.57
rs1800961	1	0.49	29.06
rs1801282	9	4.43	33.50
rs1802295	1	0.49	33.99
rs2028299	1	0.49	34.48

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs2063640	1	0.49	34.98
rs2166706	1	0.49	35.47
rs2237892	5	2.46	37.93
rs2237895	5	2.46	40.39
rs2237982	3	1.48	41.87
rs2237987	4	1.97	43.84
rs2241766	2	0.99	44.83
rs225014	2	0.99	45.81
rs231362	1	0.49	46.31
rs237025	1	0.49	46.80
rs243021	1	0.49	47.29
rs2722769	1	0.49	47.78
rs2796441	1	0.49	48.28
rs2833610	1	0.49	48.77
rs290487	1	0.49	49.26
rs2943641	1	0.49	49.75
rs2970847	1	0.49	50.25
rs3740878	1	0.49	50.74
rs3786897	1	0.49	51.23
rs391300	1	0.49	51.72
rs3923113	1	0.49	52.22
rs4340	10	4.93	57.14
rs4402960	7	3.45	60.59
rs4457053	1	0.49	61.08
rs4506565	1	0.49	61.58
rs459193	1	0.49	62.07
rs4659485	1	0.49	62.56

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs4812829	1	0.49	63.05
rs4994	1	0.49	63.55
rs5015480	3	1.48	65.02
rs515071	1	0.49	65.52
rs516946	1	0.49	66.01
rs5210	1	0.49	66.50
rs5215	1	0.49	67.00
rs5218	1	0.49	67.49
rs5219	4	1.97	69.46
rs553668	1	0.49	69.95
rs5945326	1	0.49	70.44
rs6017317	1	0.49	70.94
rs6467136	1	0.49	71.43
rs6583826	1	0.49	71.92
rs660339	1	0.49	72.41
rs6815464	1	0.49	72.91
rs7041847	1	0.49	73.40
rs7107217	1	0.49	73.89
rs7119	1	0.49	74.38
rs7177055	1	0.49	74.88
rs7178572	3	1.48	76.35
rs7202877	1	0.49	76.85
rs7403531	1	0.49	77.34

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs7542900	1	0.49	77.83
rs7560163	1	0.49	78.33
rs7656416	1	0.49	78.82
rs7754840	1	0.49	79.31
rs7756992	4	1.97	81.28
rs780094	1	0.49	81.77
rs7895340	1	0.49	82.27
rs7901695	2	0.99	83.25
rs7903146	8	3.94	87.19
rs7923837	6	2.96	90.15
rs7957197	1	0.49	90.64
rs8042680	1	0.49	91.13
rs8050136	1	0.49	91.63
rs8090011	2	0.99	92.61
rs8192678	2	0.99	93.60
rs831571	1	0.49	94.09
rs864745	2	0.99	95.07
rs896854	1	0.49	95.57
rs9295474	1	0.49	96.06
rs9470794	1	0.49	96.55
rs972283	2	0.99	97.54
rs9939609	5	2.46	100.00
Total	203	100.00	

Πίνακας 38: Πίνακας συνάφειας για τα γονίδια και τους πολυμορφισμούς με την εκτέλεση της εντολής `tab snpdb gene` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

	gene						
snpdb	ACE	ADCY5	ADIPOQ	ADRA2A	ADRB3	ANK1	Total

	gene						
snpdb	ACE	ADCY5	ADIPOQ	ADRA2A	ADRB3	ANK1	Total
rs10440833	0	0	0	0	0	0	1
rs1048886	0	0	0	0	0	0	1
rs10946398	0	0	0	0	0	0	1
rs11708067	0	1	0	0	0	0	1
rs1501299	0	0	1	0	0	0	1
rs2028299	0	0	0	0	0	0	1
rs2241766	0	0	1	0	0	0	1
rs243021	0	0	0	0	0	0	1
rs4340	2	0	0	0	0	0	2
rs459193	0	0	0	0	0	0	1
rs4994	0	0	0	0	1	0	1
rs515071	0	0	0	0	0	1	1
rs516946	0	0	0	0	0	1	1
rs553668	0	0	0	1	0	0	1
rs7202877	0	0	0	0	0	0	1
rs7754840	0	0	0	0	0	0	1
rs7756992	0	0	0	0	0	0	1
rs7903146	0	0	0	0	0	0	1
rs8050136	0	0	0	0	0	0	1
rs9295474	0	0	0	0	0	0	1
Total	2	1	2	1	1	2	21

	gene						
snpdb	ANKRD55	AP3S2	BCAR1	BCL11A	C6orf57	CDKAL1	Total

		gene					
snpdb	ANKRD55	AP3S2	BCAR1	BCL11A	C6orf57	CDKAL1	Total
rs10440833	0	0	0	0	0	1	1
rs1048886	0	0	0	0	1	0	1
rs10946398	0	0	0	0	0	1	1
rs11708067	0	0	0	0	0	0	1
rs1501299	0	0	0	0	0	0	1
rs2028299	0	1	0	0	0	0	1
rs2241766	0	0	0	0	0	0	1
rs243021	0	0	0	1	0	0	1
rs4340	0	0	0	0	0	0	2
rs459193	1	0	0	0	0	0	1
rs4994	0	0	0	0	0	0	1
rs515071	0	0	0	0	0	0	1
rs516946	0	0	0	0	0	0	1
rs553668	0	0	0	0	0	0	1
rs7202877	0	0	1	0	0	0	1
rs7754840	0	0	0	0	0	1	1
rs7756992	0	0	0	0	0	1	1
rs7903146	0	0	0	0	0	0	1
rs8050136	0	0	0	0	0	0	1
rs9295474	0	0	0	0	0	1	1
Total	1	1	1	1	1	5	21

gene			
snpdb	FTO	TCF7L2	Total

gene			
snpdb	FTO	TCF7L2	Total
rs10440833	0	0	1
rs1048886	0	0	1
rs10946398	0	0	1
rs11708067	0	0	1
rs1501299	0	0	1
rs2028299	0	0	1
rs2241766	0	0	1
rs243021	0	0	1
rs4340	0	0	2
rs459193	0	0	1
rs4994	0	0	1

gene			
snpdb	FTO	TCF7L2	Total
rs515071	0	0	1
rs516946	0	0	1
rs553668	0	0	1
rs7202877	0	0	1
rs7754840	0	0	1
rs7756992	0	0	1
rs7903146	0	1	1
rs8050136	1	0	1
rs9295474	0	0	1
Total	1	1	21

	gene						
snpdb	CDKN2A/B	CENTD2	CHCHD9	CILP2	DUSP9	ENPP1	Total
rs10401969	0	0	0	1	0	0	1
rs1044498	0	0	0	0	0	1	1
rs10811661	1	0	0	0	0	0	1
rs10886471	0	0	0	0	0	0	1
rs11037909	0	0	0	0	0	0	1
rs1111875	0	0	0	0	0	0	3
rs1113132	0	0	0	0	0	0	1
rs13292136	0	0	1	0	0	0	1
rs13389219	0	0	0	0	0	0	1
rs1552224	0	1	0	0	0	0	1
rs1799945	0	0	0	0	0	0	1

	gene						
snpdb	CDKN2A/B	CENTD2	CHCHD9	CILP2	DUSP9	ENPP1	Total
rs2722769	0	0	0	0	0	0	1
rs3740878	0	0	0	0	0	0	1
rs3923113	0	0	0	0	0	0	1
rs5015480	0	0	0	0	0	0	1
rs5945326	0	0	0	0	1	0	1
rs6467136	0	0	0	0	0	0	1
rs7041847	0	0	0	0	0	0	1
rs780094	0	0	0	0	0	0	1
rs7923837	0	0	0	0	0	0	1
rs9939609	0	0	0	0	0	0	1
Total	1	1	1	1	1	1	23

	gene				
snpdb	GRB14	GRK5	HFE	HHEX	Total
rs10401969	0	0	0	0	1
rs1044498	0	0	0	0	1
rs10811661	0	0	0	0	1
rs10886471	0	1	0	0	1
rs11037909	0	0	0	0	1
rs1111875	0	0	0	3	3
rs1113132	0	0	0	0	1
rs13292136	0	0	0	0	1
rs13389219	1	0	0	0	1
rs1552224	0	0	0	0	1

	gene				
snpdb	GRB14	GRK5	HFE	HHEX	Total
rs1799945	0	0	1	0	1
rs2722769	0	0	0	0	1
rs3740878	0	0	0	0	1
rs3923113	1	0	0	0	1
rs5015480	0	0	0	1	1
rs5945326	0	0	0	0	1
rs6467136	0	0	0	0	1
rs7041847	0	0	0	0	1
rs780094	0	0	0	0	1
rs7923837	0	0	0	1	1
rs9939609	0	0	0	0	1
Total	2	1	1	5	23

	gene						
snpdb	EXT2	FTO	GALNTL4LO	GCC1	GCKR	GLIS3	Total
rs10401969	0	0	0	0	0	0	1
rs1044498	0	0	0	0	0	0	1
rs10811661	0	0	0	0	0	0	1
rs10886471	0	0	0	0	0	0	1
rs11037909	1	0	0	0	0	0	1
rs1111875	0	0	0	0	0	0	3
rs1113132	1	0	0	0	0	0	1
rs13292136	0	0	0	0	0	0	1
rs13389219	0	0	0	0	0	0	1

	gene						
snpdb	EXT2	FTO	GALNTL4LO	GCC1	GCKR	GLIS3	Total
rs1552224	0	0	0	0	0	0	1
rs1799945	0	0	0	0	0	0	1
rs2722769	0	0	1	0	0	0	1
rs3740878	1	0	0	0	0	0	1
rs3923113	0	0	0	0	0	0	1
rs5015480	0	0	0	0	0	0	1
rs5945326	0	0	0	0	0	0	1
rs6467136	0	0	0	1	0	0	1
rs7041847	0	0	0	0	0	1	1
rs780094	0	0	0	0	1	0	1
rs7923837	0	0	0	0	0	0	1
rs9939609	0	1	0	0	0	0	1
Total	3	1	1	1	1	1	23

	gene						
snpdb	HHEX	HMG20A	HMGA2	HNF1A	HNF4A	HUNK	Total
rs1470579	0	0	0	0	0	0	1
rs1531343	0	0	1	0	0	0	1
rs1535500	0	0	0	0	0	0	1
rs1800961	0	0	0	0	1	0	1
rs2237892	0	0	0	0	0	0	1
rs231362	0	0	0	0	0	0	1
rs2833610	0	0	0	0	0	1	1
rs2943641	0	0	0	0	0	0	1

	gene						
snpdb	HHEX	HMG20A	HMGA2	HNF1A	HNF4A	HUNK	Total
rs4402960	0	0	0	0	0	0	2
rs4812829	0	0	0	0	1	0	1
rs5210	0	0	0	0	0	0	1
rs5215	0	0	0	0	0	0	1
rs5218	0	0	0	0	0	0	1
rs5219	0	0	0	0	0	0	2
rs6017317	0	0	0	0	1	0	1
rs7119	0	1	0	0	0	0	1
rs7177055	0	1	0	0	0	0	1
rs7178572	0	1	0	0	0	0	1
rs7923837	1	0	0	0	0	0	1
rs7957197	0	0	0	1	0	0	1
rs864745	0	0	0	0	0	0	1
Total	1	3	1	1	3	1	23

		gene					
snpdb	IFG2BP2	IGF2BP2	IRS1	JAZF1	KCNJ11	KCNK16	Total
rs1470579	1	0	0	0	0	0	1
rs1531343	0	0	0	0	0	0	1
rs1535500	0	0	0	0	0	1	1
rs1800961	0	0	0	0	0	0	1
rs2237892	0	0	0	0	0	0	1
rs231362	0	0	0	0	0	0	1
rs2833610	0	0	0	0	0	0	1

		gene					
snpdb	IFG2BP2	IGF2BP2	IRS1	JAZF1	KCNJ11	KCNK16	Total
rs2943641	0	0	1	0	0	0	1
rs4402960	1	1	0	0	0	0	2
rs4812829	0	0	0	0	0	0	1
rs5210	0	0	0	0	1	0	1
rs5215	0	0	0	0	1	0	1
rs5218	0	0	0	0	1	0	1
rs5219	0	0	0	0	2	0	2
rs6017317	0	0	0	0	0	0	1
rs7119	0	0	0	0	0	0	1
rs7177055	0	0	0	0	0	0	1
rs7178572	0	0	0	0	0	0	1
rs7923837	0	0	0	0	0	0	1
rs7957197	0	0	0	0	0	0	1
rs864745	0	0	0	1	0	0	1
Total	2	1	1	1	5	1	23

		gene					
snpdb	KCNQ1	KIF11	KLF14	KLHDC5	LAMA1	MAEA	Total
rs1026611	0	0	0	0	0	0	1
rs10830963	0	0	0	0	0	0	1
rs10842994	0	0	0	1	0	0	1
rs12970134	0	0	0	0	0	0	1
rs1387153	0	0	0	0	0	0	1
rs17782313	0	0	0	0	0	0	1

	gene						
snpdb	KCNQ1	KIF11	KLF14	KLHDC5	LAMA1	MAEA	Total
rs1801282	0	0	0	0	0	0	2
rs2166706	0	0	0	0	0	0	1
rs2237892	1	0	0	0	0	0	1
rs2237895	2	0	0	0	0	0	2
rs2237982	1	0	0	0	0	0	1
rs2237987	1	0	0	0	0	0	1
rs231362	1	0	0	0	0	0	1
rs3786897	0	0	0	0	0	0	1
rs6583826	0	1	0	0	0	0	1
rs6815464	0	0	0	0	0	1	1
rs7656416	0	0	0	0	0	0	1
rs8090011	0	0	0	0	1	0	1
rs972283	0	0	1	0	0	0	1
Total	6	1	1	1	1	1	21

	gene						
snpdb	MC4R	MCP-1	MGC21675	MTNR1B	PEPD	PPARG	Total
rs1026611	0	1	0	0	0	0	1
rs10830963	0	0	0	1	0	0	1
rs10842994	0	0	0	0	0	0	1
rs12970134	1	0	0	0	0	0	1
rs1387153	0	0	0	1	0	0	1
rs17782313	1	0	0	0	0	0	1
rs1801282	0	0	0	0	0	2	2

	gene						
snpdb	MC4R	MCP-1	MGC21675	MTNR1B	PEPD	PPARG	Total
rs2166706	0	0	0	1	0	0	1
rs2237892	0	0	0	0	0	0	1
rs2237895	0	0	0	0	0	0	2
rs2237982	0	0	0	0	0	0	1
rs2237987	0	0	0	0	0	0	1
rs231362	0	0	0	0	0	0	1
rs3786897	0	0	0	0	1	0	1
rs6583826	0	0	0	0	0	0	1
rs6815464	0	0	0	0	0	0	1
rs7656416	0	0	1	0	0	0	1
rs8090011	0	0	0	0	0	0	1
rs972283	0	0	0	0	0	0	1
Total	2	1	1	3	1	2	21

	gene						
snpdb	PPARGC1A	PRC1	PSMD6	PTPRD	RASGRP1	RBM43RND3	Total
rs11196205	0	0	0	0	0	0	2
rs12255372	0	0	0	0	0	0	2
rs13266634	0	0	0	0	0	0	1
rs16861329	0	0	0	0	0	0	1
rs17584499	0	0	0	1	0	0	1
rs237025	0	0	0	0	0	0	1
rs290487	0	0	0	0	0	0	1
rs2970847	1	0	0	0	0	0	1

	gene						
snpdb	PPARGC1A	PRC1	PSMD6	PTPRD	RASGRP1	RBM43RND3	Total
rs391300	0	0	0	0	0	0	1
rs4506565	0	0	0	0	0	0	1
rs4659485	0	0	0	0	0	0	1
rs7403531	0	0	0	0	1	0	1
rs7542900	0	0	0	0	0	0	1
rs7560163	0	0	0	0	0	1	1
rs7895340	0	0	0	0	0	0	1
rs7901695	0	0	0	0	0	0	1
rs7903146	0	0	0	0	0	0	2
rs8042680	0	1	0	0	0	0	1
rs8192678	1	0	0	0	0	0	1
rs831571	0	0	1	0	0	0	1
Total	2	1	1	1	1	1	23

		gene					
snpdb	RYR2MTR	SLC30A8	SLC44A3F3	SRR	ST6GAL1	SUMO4	Total
rs11196205	0	0	0	0	0	0	2
rs12255372	0	0	0	0	0	0	2
rs13266634	0	1	0	0	0	0	1
rs16861329	0	0	0	0	1	0	1
rs17584499	0	0	0	0	0	0	1
rs237025	0	0	0	0	0	1	1
rs290487	0	0	0	0	0	0	1
rs2970847	0	0	0	0	0	0	1

rs391300	0	0	0	1	0	0	1
rs4506565	0	0	0	0	0	0	1
rs4659485	1	0	0	0	0	0	1
rs7403531	0	0	0	0	0	0	1
rs7542900	0	0	1	0	0	0	1
rs7560163	0	0	0	0	0	0	1
rs7895340	0	0	0	0	0	0	1
rs7901695	0	0	0	0	0	0	1
rs7903146	0	0	0	0	0	0	2
rs8042680	0	0	0	0	0	0	1
rs8192678	0	0	0	0	0	0	1
rs831571	0	0	0	0	0	0	1
Total	1	1	1	1	1	1	23

gene		
snpdb	TCF7L2	Total
rs11196205	2	2
rs12255372	2	2
rs13266634	0	1
rs16861329	0	1
rs17584499	0	1
rs237025	0	1
rs290487	1	1
rs2970847	0	1
rs391300	0	1
rs4506565	1	1
rs4659485	0	1

gene		
snpdb	TCF7L2	Total
rs7403531	0	1
rs7542900	0	1
rs7560163	0	1
rs7895340	1	1
rs7901695	1	1
rs7903146	2	2
rs8042680	0	1
rs8192678	0	1
rs831571	0	1
Total	10	23

	gene						
snpdb	TLE1	TMEM45BBA	TP53INP1	UCP2	UCP3	VDR	Total
rs1073581	0	0	0	0	0	1	1
rs11634397	0	0	0	0	0	0	1
rs12571751	0	0	0	0	0	0	1
rs1800849	0	0	0	0	1	0	1
rs1802295	0	0	0	0	0	0	1
rs2063640	0	0	0	0	0	0	1
rs2796441	1	0	0	0	0	0	1
rs4457053	0	0	0	0	0	0	1
rs660339	0	0	0	1	0	0	1
rs7107217	0	1	0	0	0	0	1
rs896854	0	0	1	0	0	0	1
rs9470794	0	0	0	0	0	0	1
Total	1	1	1	1	1	1	12

	gene						
snpdb	VPS26A	ZBED3	ZFAND3	ZFAND6	ZMIZ1	ZPLD1	Total
rs1073581	0	0	0	0	0	0	1
rs11634397	0	0	0	1	0	0	1
rs12571751	0	0	0	0	1	0	1
rs1800849	0	0	0	0	0	0	1
rs1802295	1	0	0	0	0	0	1
rs2063640	0	0	0	0	0	1	1
rs2796441	0	0	0	0	0	0	1

	gene						
snpdb	VPS26A	ZBED3	ZFAND3	ZFAND6	ZMIZ1	ZPLD1	Total
rs4457053	0	1	0	0	0	0	1
rs660339	0	0	0	0	0	0	1
rs7107217	0	0	0	0	0	0	1
rs896854	0	0	0	0	0	0	1
rs9470794	0	0	1	0	0	0	1
Total	1	1	1	1	1	1	12

Πίνακας 39: Πίνακας συνάφειας για τους πολυμορφισμούς και τις φυλές με την εκτέλεση της εντολής `tab snp race_2` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

	RACE_2					
SNP	Asians	Blacks	Mixed Mixed(Ove	Others	Whites	Total
ACE I/D	3	2	0 1	2	1	9
A[-2518]G	0	0	0 0	0	1	1
Ala55Val	1	0	0 0	0	0	1
C[-55]T	1	0	0 0	0	0	1
E23K	2	0	0 0	0	0	2
FokI	1	0	0 1	0	0	2
Gly482Ser	1	0	0 1	0	0	2
H63D	0	0	1 0	0	0	1
I/D	0	0	0 1	0	0	1
IVS3C>T	0	0	2 0	0	0	2
IVS4G>C	0	0	1 0	0	0	1
IVS4G>T	0	0	1 0	0	0	1
K121Q	2	0	0 0	0	0	2
M55V	1	0	0 0	0	0	1

	RACE_2					
SNP	Asians	Blacks	Mixed Mixed(Ove	Others	Whites	Total
Pro12Ala	2	0	5 0	0	2	9
SNP276	1	0	0 0	0	0	1
SNP45	1	0	0 0	0	0	1
T130I variant	0	0	0 0	0	1	1
T45G	1	0	0 0	0	0	1
Thr394Thr	0	0	0 1	0	0	1
Thr92Ala	0	0	1 0	0	1	2
Trp64Arg	1	0	0 0	0	0	1
Total	18	2	11 5	2	6	44

Πίνακας 40: Πίνακας συνάφειας για τους πολυμορφισμούς και τις φυλές με την εκτέλεση της εντολής `tab snpdb race_2` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

	RACE_2					
SNPDB	Asians	Blacks	Mixed Mixed(Ove	Others	Whites	Total
rs1026611	0	0	0 0	0	1	1
rs10401969	0	0	0 0	0	1	1
rs10440833	0	1	0 0	0	0	1
rs1044498	2	0	0 0	0	0	2
rs1048886	0	0	1 0	0	0	1
rs1073581	1	0	0 1	0	0	2
rs10811661	1	0	1 3	0	0	5
rs10830963	0	0	1 0	0	1	2
rs10842994	0	0	0 0	0	1	1
rs10886471	1	0	0 0	0	0	1
rs10946398	0	0	1 0	0	0	1

		RACE_2				
SNPDB	Asians	Blacks	Mixed Mixed(Ove	Others	Whites	Total
rs11037909	0	0	0 1	0	0	1
rs1111875	4	0	2 2	0	3	11
rs1113132	0	0	0 1	0	0	1
rs11196205	1	0	2 0	0	0	3
rs11634397	0	0	0 0	0	1	1
rs11708067	0	1	0 0	0	0	1
rs12255372	1	0	2 0	0	0	3
rs12571751	0	0	0 0	0	1	1
rs12970134	0	0	0 0	0	1	1
rs13266634	1	0	0 1	0	0	2
rs13292136	0	0	0 0	0	1	1
rs13389219	0	0	0 0	0	1	1
rs1387153	1	0	0 0	0	0	1
rs1470579	1	0	0 1	0	1	3
rs1501299	1	0	0 0	0	0	1
rs1531343	0	0	0 0	0	1	1
rs1535500	1	0	0 0	0	0	1
rs1552224	0	0	0 0	0	1	1
rs16861329	1	0	0 0	0	0	1
rs17584499	1	0	0 0	0	0	1
rs17782313	0	0	1 0	0	0	1
rs1799945	0	0	1 0	0	0	1
rs1800849	1	0	0 0	0	0	1
rs1800961	0	0	0 0	0	1	1
rs1801282	2	0	2 0	0	2	6

		RACE_2				
SNPDB	Asians	Blacks	Mixed Mixed(Ove	Others	Whites	Total
rs1802295	1	0	0 0	0	0	1
rs2028299	1	0	0 0	0	0	1
rs2063640	0	0	1 0	0	0	1
rs2166706	1	0	0 0	0	0	1
rs2237892	3	0	1 0	0	1	5
rs2237895	3	0	1 0	0	1	5
rs2237982	2	0	0 1	0	0	3
rs2237987	3	0	0 1	0	0	4
rs2241766	2	0	0 0	0	0	2
rs225014	0	0	1 0	0	1	2
rs231362	0	0	0 0	0	1	1
rs237025	1	0	0 0	0	0	1
rs243021	0	0	0 0	0	1	1
rs2722769	0	1	0 0	0	0	1
rs2796441	0	0	0 0	0	1	1
rs2833610	0	0	1 0	0	0	1
rs290487	1	0	0 0	0	0	1
rs2943641	1	0	0 0	0	0	1
rs2970847	0	0	0 1	0	0	1
rs3740878	0	0	0 1	0	0	1
rs3786897	1	0	0 0	0	0	1
rs391300	1	0	0 0	0	0	1
rs3923113	1	0	0 0	0	0	1
rs4340	3	2	0 2	2	1	10
rs4402960	3	0	0 2	0	2	7

		RACE_2				
SNPDB	Asians	Blacks	Mixed Mixed(Ove	Others	Whites	Total
rs4457053	0	0	0 0	0	1	1
rs4506565	0	0	1 0	0	0	1
rs459193	0	0	0 0	0	1	1
rs4659485	0	1	0 0	0	0	1
rs4812829	1	0	0 0	0	0	1
rs4994	1	0	0 0	0	0	1
rs5015480	1	0	1 0	0	1	3
rs515071	1	0	0 0	0	0	1
rs516946	0	0	0 0	0	1	1
rs5210	1	0	0 0	0	0	1
rs5215	1	0	0 0	0	0	1
rs5218	1	0	0 0	0	0	1
rs5219	4	0	0 0	0	0	4
rs553668	0	0	1 0	0	0	1
rs5945326	0	0	0 0	0	1	1
rs6017317	1	0	0 0	0	0	1
rs6467136	1	0	0 0	0	0	1
rs6583826	0	0	1 0	0	0	1
rs660339	1	0	0 0	0	0	1
rs6815464	1	0	0 0	0	0	1
rs7041847	1	0	0 0	0	0	1
rs7107217	0	1	0 0	0	0	1
rs7119	0	0	1 0	0	0	1
rs7177055	0	0	0 0	0	1	1
rs7178572	1	0	2 0	0	0	3

		RACE_2				
SNPDB	Asians	Blacks	Mixed Mixed(Ove	Others	Whites	Total
rs7202877	0	0	0 0	0	1	1
rs7403531	1	0	0 0	0	0	1
rs7542900	0	1	0 0	0	0	1
rs7560163	0	1	0 0	0	0	1
rs7656416	1	0	0 0	0	0	1
rs7754840	0	0	1 0	0	0	1
rs7756992	2	0	1 1	0	0	4
rs780094	0	1	0 0	0	0	1
rs7895340	0	0	1 0	0	0	1
rs7901695	0	0	2 0	0	0	2
rs7903146	6	0	2 0	0	0	8
rs7923837	2	0	2 0	0	2	6
rs7957197	0	0	0 0	0	1	1
rs8042680	0	0	0 0	0	1	1
rs8050136	1	0	0 0	0	0	1
rs8090011	0	0	2 0	0	0	2
rs8192678	1	0	0 1	0	0	2
rs831571	1	0	0 0	0	0	1
rs864745	1	1	0 0	0	0	2
rs896854	0	0	0 0	0	1	1
rs9295474	0	0	1 0	0	0	1
rs9470794	1	0	0 0	0	0	1
rs972283	0	1	0 0	0	1	2
rs9939609	3	0	0 0	0	2	5
Total	86	12	38 20	2	42	200

Πίνακας 41: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια με διαχωρισμό των φυλών με την εκτέλεση της εντολής `by sort race_2 : tab gene` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Πίνακας 41.1: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια στους Ασιάτες (Asians).

GENE	Freq.	Percent	Cum.
ACE	3	3.49	3.49
ADIPOQ	3	3.49	6.98
ADRB3	1	1.16	8.14
ANK1	1	1.16	9.30
AP3S2	1	1.16	10.47
CDKAL1	2	2.33	12.79
CDKN2A/B	1	1.16	13.95
ENPP1	2	2.33	16.28
FTO	4	4.65	20.93
GCC1	1	1.16	22.09
GLIS3	1	1.16	23.26
GRB14	1	1.16	24.42
GRK5	1	1.16	25.58
HHEX	7	8.14	33.72
HMG20A	1	1.16	34.88
HNF4A	2	2.33	37.21
IFG2BP2	3	3.49	40.70
IGF2BP2	1	1.16	41.86
IRS1	1	1.16	43.02
JAZF1	1	1.16	44.19
KCNJ11	7	8.14	52.33
KCNK16	1	1.16	53.49

GENE	Freq.	Percent	Cum.
KCNQ1	11	12.79	66.28
MAEA	1	1.16	67.44
MGC21675	1	1.16	68.60
MTNR1B	2	2.33	70.93
PEPD	1	1.16	72.09
PPARG	2	2.33	74.42
PPARGC1A	1	1.16	75.58
PSMD6	1	1.16	76.74
PTPRD	1	1.16	77.91
RASGRP1	1	1.16	79.07
SLC30A8	1	1.16	80.23
SRR	1	1.16	81.40
ST6GAL1	1	1.16	82.56
SUMO4	1	1.16	83.72
TCF7L2	9	10.47	94.19
UCP2	1	1.16	95.35
UCP3	1	1.16	96.51
VDR	1	1.16	97.67
VPS26A	1	1.16	98.84
ZFAND3	1	1.16	100.00
Total	86	100.00	

Πίνακας 41.2: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια στο μεικτό πληθυσμό (Mixed).

GENE	Freq.	Percent	Cum.
ADRA2A	1	2.50	2.50
C6orf57	1	2.50	5.00
CDKAL1	4	10.00	15.00
CDKN2A/B	1	2.50	17.50
HFE	1	2.50	20.00
HHEX	5	12.50	32.50
HMG20A	3	7.50	40.00
HUNK	1	2.50	42.50
KCNQ1	2	5.00	47.50
KIF11	1	2.50	50.00
LAMA1	2	5.00	55.00
MC4R	1	2.50	57.50
MTNR1B	1	2.50	60.00
PPARG	5	12.50	72.50
TCF7L2	10	25.00	97.50
ZPLD1	1	2.50	100.00
Total	40	100.00	

Πίνακας 41.3: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια στο μεικτό συνολικό πληθυσμό (Mixed (Overall)).

GENE	Freq.	Percent	Cum.
ACE	2	10.00	10.00
CDKAL1	1	5.00	15.00

GENE	Freq.	Percent	Cum.
CDKN2A/B	3	15.00	30.00
EXT2	3	15.00	45.00
HHEX	2	10.00	55.00
IFG2BP2	2	10.00	65.00
IGF2BP2	1	5.00	70.00
KCNQ1	2	10.00	80.00
PPARGC1A	2	10.00	90.00
SLC30A8	1	5.00	95.00
VDR	1	5.00	100.00
Total	20	100.00	

Πίνακας 41.4: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια στις άλλες φυλές (Others).

GENE	Freq.	Percent	Cum.
ACE	2	100.00	100.00
Total	2	100.00	

Πίνακας 41.5: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια στους Λευκούς (Whites).

GENE	Freq.	Percent	Cum.
ACE	1	2.44	2.44
ANK1	1	2.44	4.88
ANKRD55	1	2.44	7.32
BCAR1	1	2.44	9.76
BCL11A	1	2.44	12.20
CENTD2	1	2.44	14.63

GENE	Freq.	Percent	Cum.
CHCHD9	1	2.44	17.07
CILP2	1	2.44	19.51
DUSP9	1	2.44	21.95
FTO	2	4.88	26.83
GRB14	1	2.44	29.27
HHEX	6	14.63	43.90
HMG20A	1	2.44	46.34

GENE	Freq.	Percent	Cum.
HMGA2	1	2.44	48.78
HNF1A	1	2.44	51.22
HNF4A	1	2.44	53.66
IFG2BP2	2	4.88	58.54
IGF2BP2	1	2.44	60.98
KCNQ1	3	7.32	68.29
KLF14	1	2.44	70.73
KLHDC5	1	2.44	73.17
MC4R	1	2.44	75.61
MCP-1	1	2.44	78.05

GENE	Freq.	Percent	Cum.
MTNR1B	1	2.44	80.49
PPARG	2	4.88	85.37
PRC1	1	2.44	87.80
TLE1	1	2.44	90.24
TP53INP1	1	2.44	92.68
ZBED3	1	2.44	95.12
ZFAND6	1	2.44	97.56
ZMIZ1	1	2.44	100.00
Total	41	100.00	

Πίνακας 41 .6: Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια στους Έγχρωμους (Blacks).

GENE	Freq.	Percent	Cum.
ACE	2	16.67	16.67
ADCY5	1	8.33	25.00
CDKAL1	1	8.33	33.33
GALNTL4LOC729013	1	8.33	41.67
GCKR	1	8.33	50.00
JAZF1	1	8.33	58.33
KLF14	1	8.33	66.67
RBM43RND3	1	8.33	75.00
RYR2MTR	1	8.33	83.33
SLC44A3F3	1	8.33	91.67
TMEM45BBARX2	1	8.33	100.00
Total	12	100.00	

Πίνακας 42: Πίνακας συχνοτήτων για τους πολυμορφισμούς με διαχωρισμό των φυλών με την εκτέλεση της εντολής `bysort race_2 : tab snpdb` για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Πίνακας 42.1: Πίνακας συχνοτήτων για τους πολυμορφισμούς στους Ασιάτες.

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs1044498	2	2.33	2.33
rs1073581	1	1.16	3.49
rs10811661	1	1.16	4.65
rs10886471	1	1.16	5.81
rs1111875	4	4.65	10.47
rs11196205	1	1.16	11.63
rs12255372	1	1.16	12.79
rs13266634	1	1.16	13.95
rs1387153	1	1.16	15.12
rs1470579	1	1.16	16.28
rs1501299	1	1.16	17.44
rs1535500	1	1.16	18.60
rs16861329	1	1.16	19.77
rs17584499	1	1.16	20.93
rs1800849	1	1.16	22.09
rs1801282	2	2.33	24.42
rs1802295	1	1.16	25.58
rs2028299	1	1.16	26.74
rs2166706	1	1.16	27.91
rs2237892	3	3.49	31.40
rs2237895	3	3.49	34.88
rs2237982	2	2.33	37.21
rs2237987	3	3.49	40.70

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs2241766	2	2.33	43.02
rs237025	1	1.16	44.19
rs290487	1	1.16	45.35
rs2943641	1	1.16	46.51
rs3786897	1	1.16	47.67
rs391300	1	1.16	48.84
rs3923113	1	1.16	50.00
rs4340	3	3.49	53.49
rs4402960	3	3.49	56.98
rs4812829	1	1.16	58.14
rs4994	1	1.16	59.30
rs5015480	1	1.16	60.47
rs515071	1	1.16	61.63
rs5210	1	1.16	62.79
rs5215	1	1.16	63.95
rs5218	1	1.16	65.12
rs5219	4	4.65	69.77
rs6017317	1	1.16	70.93
rs6467136	1	1.16	72.09
rs660339	1	1.16	73.26
rs6815464	1	1.16	74.42
rs7041847	1	1.16	75.58
rs7178572	1	1.16	76.74

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs7403531	1	1.16	77.91
rs7656416	1	1.16	79.07
rs7756992	2	2.33	81.40
rs7903146	6	6.98	88.37
rs7923837	2	2.33	90.70
rs8050136	1	1.16	91.86

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs8192678	1	1.16	93.02
rs831571	1	1.16	94.19
rs864745	1	1.16	95.35
rs9470794	1	1.16	96.51
rs9939609	3	3.49	100.00
Total	86	100.00	

Πίνακας 42.2: Πίνακας συχνοτήτων για τους πολυμορφισμούς στον μεικτό πληθυσμό (Mixed).

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs1048886	1	2.44	2.44
rs10811661	1	2.44	4.88
rs10830963	1	2.44	7.32
rs10946398	1	2.44	9.76
rs1111875	2	4.88	14.63
rs11196205	2	4.88	19.51
rs12255372	2	4.88	24.39
rs17782313	1	2.44	26.83
rs1799945	1	2.44	29.27
rs1801282	5	12.20	41.46
rs2063640	1	2.44	43.90
rs2237892	1	2.44	46.34
rs2237895	1	2.44	48.78
rs225014	1	2.44	51.22
rs2833610	1	2.44	53.66

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs4506565	1	2.44	56.10
rs5015480	1	2.44	58.54
rs553668	1	2.44	60.98
rs6583826	1	2.44	63.41
rs7119	1	2.44	65.85
rs7178572	2	4.88	70.73
rs7754840	1	2.44	73.17
rs7756992	1	2.44	75.61
rs7895340	1	2.44	78.05
rs7901695	2	4.88	82.93
rs7903146	2	4.88	87.80
rs7923837	2	4.88	92.68
rs8090011	2	4.88	97.56
rs9295474	1	2.44	100.00
Total	41	100.00	

Πίνακας 42.3: Πίνακας συχνοτήτων για τους πολυμορφισμούς στον μεικτό συνολικό πληθυσμό (Mixed (Overall)).

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs1073581	1	5.00	5.00
rs10811661	3	15.00	20.00
rs11037909	1	5.00	25.00
rs1111875	2	10.00	35.00
rs1113132	1	5.00	40.00
rs13266634	1	5.00	45.00
rs1470579	1	5.00	50.00
rs2237982	1	5.00	55.00
rs2237987	1	5.00	60.00
rs2970847	1	5.00	65.00
rs3740878	1	5.00	70.00
rs4340	2	10.00	80.00
rs4402960	2	10.00	90.00
rs7756992	1	5.00	95.00
rs8192678	1	5.00	100.00
Total	20	100.00	

Πίνακας 42.4: Πίνακας συχνοτήτων για τους πολυμορφισμούς στις άλλες φυλές (Others).

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs4340	2	100	100
Total	2	100	

Πίνακας 42.5: Πίνακας συχνοτήτων για τους πολυμορφισμούς στους Λευκούς (Whites).

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs1026611	1	2.38	2.38
rs10401969	1	2.38	4.76
rs10830963	1	2.38	7.14
rs10842994	1	2.38	9.52
rs1111875	3	7.14	16.67
rs11634397	1	2.38	19.05
rs12571751	1	2.38	21.43
rs12970134	1	2.38	23.81
rs13292136	1	2.38	26.19
rs13389219	1	2.38	28.57
rs1470579	1	2.38	30.95
rs1531343	1	2.38	33.33
rs1552224	1	2.38	35.71
rs1800961	1	2.38	38.10
rs1801282	2	4.76	42.86
rs2237892	1	2.38	45.24
rs2237895	1	2.38	47.62
rs225014	1	2.38	50.00
rs231362	1	2.38	52.38

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs243021	1	2.38	54.76
rs2796441	1	2.38	57.14
rs4340	1	2.38	59.52
rs4402960	2	4.76	64.29
rs4457053	1	2.38	66.67
rs459193	1	2.38	69.05
rs5015480	1	2.38	71.43
rs516946	1	2.38	73.81
rs5945326	1	2.38	76.19
rs7177055	1	2.38	78.57
rs7202877	1	2.38	80.95
rs7923837	2	4.76	85.71
rs7957197	1	2.38	88.10
rs8042680	1	2.38	90.48
rs896854	1	2.38	92.86
rs972283	1	2.38	95.24
rs9939609	2	4.76	100.00
Total	42	100.00	

Πίνακας 42.6: Πίνακας συχνотήτων για τους πολυμορφισμούς στους Έγχρωμους (Blacks).

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs10440833	1	8.33	8.33
rs11708067	1	8.33	16.67
rs2722769	1	8.33	25.00
rs4340	2	16.67	41.67

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs4659485	1	8.33	50.00
rs7107217	1	8.33	58.33
rs7542900	1	8.33	66.67
rs7560163	1	8.33	75.00

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs780094	1	8.33	83.33
rs864745	1	8.33	91.67

SNPDB	Freq.	Percent	Cum.
rs972283	1	8.33	100.00
Total	12	100.00	

ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΛΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ Ι

Πίνακας 43: Πίνακας κλάσης για το I^2 στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

Κλάση	Συχνότητα
0	2
50	0
75	13
Μεγαλύτερο	3

Πίνακας 43.1: Πίνακας κλάσης για το p-value για την ετερογένεια στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

Κλάση	Συχνότητα
0	10
0.001	3
0.05	8
0.1	1
Μεγαλύτερο	5

Πίνακας 44: Πίνακας κλάσης για το Odds ratio ανεξαρτήτως μοντέλου κληρονομικότητας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

Κλάση	Συχνότητα
0.5	0
1	0
1.5	14
2	5
2.5	1
3	4
Μεγαλύτερο	10

Πίνακας 44.1: Πίνακας κλάσης για το Odds ratio στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0.5	0
1	6
1.5	8
2	2
2.5	1
3	3
Μεγαλύτερο	5

Πίνακας 44.2: Πίνακας κλάσης για το Odds ratio (OR_2) στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0.5	2
1	0
1.5	14
2	5
2.5	0
3	2
Μεγαλύτερο	2

Πίνακας 43: Πίνακας κλάσης για το p-value στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0	15
0.00001	3
0.01	8
0.05	1
Μεγαλύτερο	0



Εικόνα 44: Κατανομή των p-value στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι.

Πίνακας 45: Πίνακας κλάσης των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο συνεπικρατές μοντέλο.

Κλάση	Συχνότητα
0.5	0
1	1
1.5	17
2	5
2.5	2
3	0
Μεγαλύτε	4

Πίνακας 46: Πίνακας κλάσης των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο συνεπικρατές μοντέλο .

Κλάση	Συχνότητα
0.5	0
1	0
1.5	9
2	6
2.5	3
3	1
Μεγαλύτε	10

Πίνακας 47: Πίνακας κλάσης των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο επικρατές μοντέλο.

Κλάση	Συχνότητα
0.5	0
1	0
1.5	4
2	0
2.5	1
3	0
Μεγαλύτε	0

Πίνακας 48: Πίνακας κλάσης των των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο επικρατές μοντέλο.

Κλάση	Συχνότητα
0.5	0
1	0
1.5	5
2	0
2.5	0
3	0
Μεγαλύτε	0

Πίνακας 48.1: Πίνακας κλάσης των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι στο επικρατές μοντέλο.

Κλάση	Συχνότητα
0.5	0
1	0
1.5	2
2	2
2.5	0
3	0
Μεγαλύτε	1

ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΛΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ ΙΙ

Πίνακας 49: Πίνακας κλάσης για το p-value για την ετερογένεια στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ.

Κλάση	Συχνότητα
0	5
0.00001	7
0.01	12
0.05	8
Μεγαλύτερο	64

Πίνακας 49.1: Πίνακας κλάσης για το p-value για την ετερογένεια στο επικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Κλάση	Συχνότητα
0	0
0.00001	0
0.01	5
0.05	3
Μεγαλύτερο	22

Πίνακας 49.2: Πίνακας κλάσης για το p-value για την ετερογένεια στο υπολειπόμενο μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Κλάση	Συχνότητα
0	0
0.00001	0
0.01	6
0.05	2
Μεγαλύτερο	20

Πίνακας 50: Πίνακας κλάσης για το p-value στο επικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

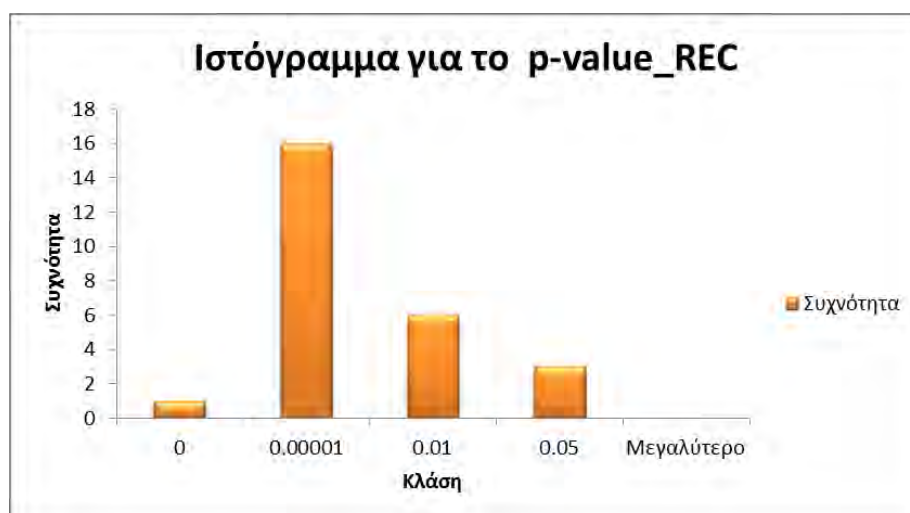
Κλάση	Συχνότητα
0	2
0.00001	16
0.01	8
0.05	3
Μεγαλύτερο	0



Εικόνα 50.1: Κατανομή του p -value στο επικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Πίνακας 50.2: Πίνακας κλάσης για το p -value στο υπολειπόμενο μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

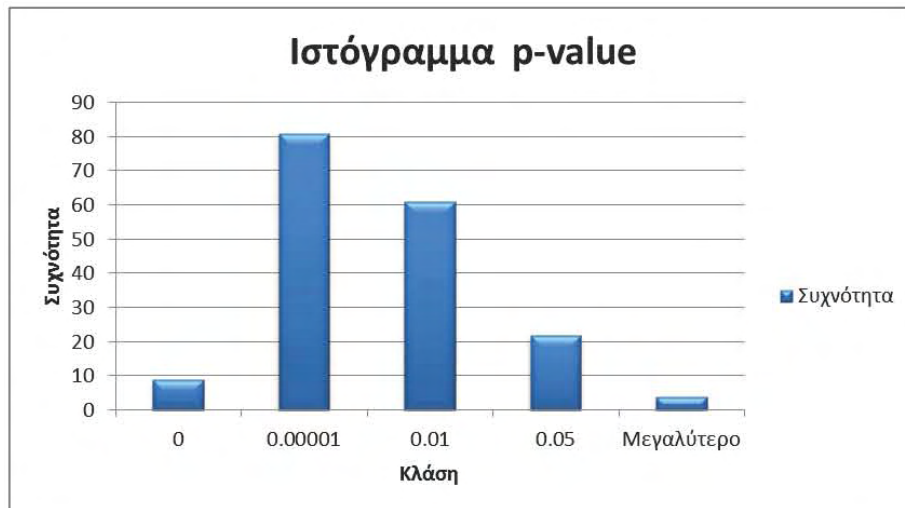
Κλάση	Συχνότητα
0	1
0.00001	16
0.01	6
0.05	3
Μεγαλύτερο	0



Εικόνα 50.3: Κατανομή του p -value στο υπολειπόμενο μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Πίνακας 50.4: Πίνακας κλάσης για το p -value στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Κλάση	Συχνότητα
0	9
0.00001	81
0.01	61
0.05	22
Μεγαλύτερο	4



Εικόνα 50.5: Κατανομή του p -value στο υπολειπόμενο μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Πίνακας 51: Πίνακας κλάσης για το I^2 στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Κλάση	Συχνότητα
0	29
50	36
75	24
Μεγαλύτερο	10

Πίνακας 52: Πίνακας κλάσης για το Odds ratio στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

0.5	0
1	18
1.5	171
2	8
2.5	3
3	1
Μεγαλύτερο	1

Πίνακας 52.1: Πίνακας κλάσης για το Odds ratio (OR₂) στο συνεπικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Κλάση	Συχνότητα
0.5	0
1	0
1.5	188
2	9
2.5	3
3	1
Μεγαλύτε	1

Πίνακας 53: Πίνακας κλάσης για το Odds ratio στο επικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

Κλάση	Συχνότητα
0	0
0.5	0
1	0
1.5	26
2	5
Μεγαλύτερο	0

Πίνακας 53.1: Πίνακας κλάσης των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στο επικρατές μοντέλο.

Κλάση	Συχνότητα
0.5	0
1	7
1.5	171
2	0
2.5	1
3	0
Μεγαλύτε	0

Πίνακας 53.2: Πίνακας κλάσης των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στο επικρατές μοντέλο.

Κλάση	Συχνότητα
0.5	0
1	0
1.5	162
2	31
2.5	2
3	1
Μεγαλύτερο	6

Πίνακας 53.3: Πίνακας κλάσης για το Odds ratio (OR_2) στο επικρατές μοντέλο για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0	0
0.5	0
1	0
1.5	21
2	0
Μεγαλύτερο	0

Πίνακας 54: Πίνακας κλάσης για το Odds ratio (OR_2) ανεξαρτήτως μοντέλου κληρονομικότητας για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II.

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0.50	0
1.00	1
1.50	215
2.00	13
2.50	3
3.00	1
Μεγαλύτερο	1